UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1949 N° 62

Contribution à l'Etude du Rôle du Foie dans le déterminisme du Diabète sucré

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juillet 1949

PAR

Pierre FERRET

INTERNE DES HOPITAUX

Membres du Jury

MM. TAPIE..... *Président*

PLANQUES.... BAISSET..... DARNAUD..... *Assesseurs*

LAPORTE..... *Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE P. JULIA, 2, RUE TEMPONIÈRES

1949

Pierre FERRET

Contribution à l'étude du rôle du foie dans le déterminisme du diabète sucré.

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1949, in-8° (76 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 62)

Pierre FERRET

Contribution à l'étude du rôle du foie dans le déterminisme du diabète sucré.

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1949, in-8° (76 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 62)

Pierre FERRET

Contribution à l'étude du rôle du foie dans le déterminisme du diabète sucré.

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1949, in-8° (76 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 62)

Pierre FERRET

Contribution à l'étude du rôle du foie dans le déterminisme du diabète sucré.

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1949, in-8° (76 pages).

(*Thèse Médecine, Toulouse,* n° 62)

Contribution
à l'Étude du Rôle du Foie
dans
le déterminisme du Diabète sucré

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1949 N° 62

Contribution à l'Etude du Rôle du Foie dans le déterminisme du Diabète sucré

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Juillet 1949

PAR

Pierre FERRET

INTERNE DES HOPITAUX

Membres du Jury

MM. TAPIE..... *Président*

PLANQUES.... BAISSET..... DARNAUD..... *Assesseurs*

LAPORTE..... *Suppléant*

TOULOUSE

IMPRIMERIE P. JULIA, 2, RUE TEMPONIÈRES

1949

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN. . . . . MM. LEFEBVRE.
ASSESSEUR. . . . . BRUSTIER.
Doyens honoraires. . . . . GORSE — CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARGAUD — MM. RISPAL — MM. MERIEL — MM. RIBAUT.
CLERMONT — LAFFORGUE — GARIPUY — SERR.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie. . . . . MM. RISER.
Clinique médicale. . . . . TAPIE (J.), ROQUES.
Clinique obstétricale. . . . . GUILHEM.
Physiologie. . . . . SOULA.
Clinique chirurgicale et du Cancer. . . . . DUCUING.
Physique biologique et médicale. . . . . BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. . . . . NANTA.
Chimie et Toxicologie. . . . . BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale. . . . . SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologie. . . . . LEFEBVRE.
Anatomie. . . . . VALLOIS. LAZORTHES.
Histoire naturelle. . . . . DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture. . . . . SOREL. R.
Pharmacie. . . . . CAUJOLLE.
Pathologie interne. et Clinique des Maladies de la Tuberculose. . . . . MOREL.
Bactériologie, hygiène, médecine sociale. . . . . ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie. . . . . VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires. . . . . FABRE (P.).
Matière médicale. . . . . VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie. . . . . MERIEL.
Anatomie pathologique. . . . . FABRE (J.).
Clinique O. R. L. et de chirurgie maxillo-faciale. . . . . CALVET.
Clinique ophtalmologique. . . . . CALMETTES.
Chimie biologique. . . . . VALDIGUIÉ (P.)
Médecine légale et du Travail. . . . . PLANQUES.
Histologie et Embryologie. . . . . BROUSSY.
Médecine Sociale. . . . . BOUNHOURE.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie. . . . . BAISSET.
Anatomie. . . . . COULOUMA.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Anatomie. . . . . MM. POULHÈS ch. de f.
Histologie. . . . . BIMES, ch. de f.
Médecine. . . . . GADRAT, DARNAUD, GERAUD, DARDENNE, LAPORTE (J.)
Chirurgie. . . . . GRIMOUD, RIEUNAU, DIEULAFE, DAMBRIN (P.).
Obstétrique. . . . . PONTONNIER ch. de f.
Odonto-Stomatologie. . . . . CADENAT.
Ophtalmologie. . . . . DEODATI.
Physique médicale. . . . . MARQUÈS.
Pharmacie. . . . . COUTURIER.
Chimie générale pharmaceutique. . . . . BLANC.
Histoire naturelle pharmaceutique. . . . . Mme DULUCQ-MATHOU.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes. . . . . MM. GUILHEM.
Cours d'anatomie physiologique et pathologie élémentaire aux élèves sages-femmes. . . . . GUILHEM.
Chimie biologique. . . . . VALDIGUIÉ (P.).
Chimie minérale. . . . . BLANC.
Physique pharmaceutique. . . . . AUVERGNAT.
Dermatologie et Syphiligraphie. . . . . BAZEX.
Législation pharmaceutique. . . . . BOUISSET.
Microbiologie. . . . . BOUISSET.
Clinique de la Tuberculose. . . . . MOREL L. DAMBRIN (P.)
Parasitologie. . . . . LASSERRE.
Botanique et Cryptogamie. . . . . Mme DULUCQ-MATHOU.
Chimie analytique. . . . . MM. BLANC.
Hydrologie et géologie. . . . . ASTRE.
Anatomie médico-chirurgicale. . . . . THOMAS.
Pharmacodynamie. . . . . BAISSET.
Bactérioologie et Hygiène. . . . . LAPORTE.
Urologie. . . . . LHEZ.
Ophtalmologie. . . . . DEODATI.
Neuro-chirurgie. . . . . LAZORTHES.
Oto-Rhino-Laryngol. . . . . CLAUX.

Secrétaire de la Faculté. . . . . ARGILAS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

A MES PARENTS

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur Jean TAPIE

Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur

Qui nous fait le grand honneur de nous compter parmi ses élèves et de s'intéresser à notre travail.

Qu'il nous permette de lui exprimer ici notre vive reconnaissance et notre respectueuse admiration.

A NOTRE JURY DE THESE :

Monsieur le Professeur Jean PLANQUES

Professeur de Médecine Légale et Médecine du Travail
Médecin des Hôpitaux

Qui s'est montré pour nous le meilleur des maîtres et a bien voulu nous admettre comme assistant dans son Laboratoire.

En gage de reconnaissance et en hommage de profond respect.

Monsieur le Professeur BAISSET

En remerciement pour son bienveillant accueil au Laboratoire de Physiologie et les conseils éclairés qu'il a bien voulu nous y prodiguer.

Monsieur le Professeur agrégé Charles DARNAUD

Qui fut notre initiateur à la gastro-entérologie et qui a bien voulu nous inspirer le sujet de notre thèse.

En témoignage de notre sincère gratitude et de notre respectueuse sympathie.

Monsieur le Professeur agrégé Jacques LAPORTE

Dont la sollicitude ne nous a jamais fait défaut depuis le début de nos études médicales.

A Monsieur le Professeur agrégé Pierre DARDENNE

Chef de Travaux de Médecine Légale

Nos vifs remerciements pour la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée.

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A MES CHEFS DE CONFERENCE D'EXTERNAT
ET D'INTERNAT

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT

A MES CAMARADES DE LA FACULTE

A TOUS CEUX QUI M'ONT AIDE DANS MES ETUDES
ET DANS MES TRAVAUX

Introduction

Le sujet qui nous occupe n'est pas nouveau puisque c'est en 1848 que Claude Bernard mettait en évidence la fonction glycogénique du foie et voyait dans les perturbations de cette fonction l'essentiel du mécanisme de production du diabète sucré.

Cependant peu à peu c'est le rôle du pancréas, de l'insuline, de l'hypophyse et des tissus extrahépatiques qui a pris la première place dans l'étude de la glycorégulation et du diabète. Depuis quelques années les travaux expérimentaux et biochimiques concernant ces questions ont remis au premier plan le rôle du foie en ce domaine. En outre, du point de vue clinique, existe depuis toujours une présomption en faveur de l'origine hépatique de certaines formes de diabète.

En présence de ces notions anciennes et modernes, expérimentales et cliniques, nous avons cherché à déceler chez les diabétiques des signes cliniques ou biologiques d'insuffisance hépatique, pour apprécier la fréquence du « diabète hépatique », c'est-à-dire du diabète résultant d'une altération du fonctionnement du foie.

⁂

Nous n'avons pas abordé l'étude d'un certain nombre d'états pathologiques qui, bien que voisins du sujet qui nous occupe, n'en font pas partie à proprement parler :

1° les cas où existent simultanément un diabète pancréatique et une atteinte hépatique, comme c'est le cas dans le diabète bronzé ou dans les *pancréatites* secondaires à la lithiase;

2° les complications hépatiques du diabète pancréatique. Cependant, la difficulté que l'on éprouve souvent à les distinguer du véritable diabète hépatique nous amènera à faire quelques incursions dans ce domaine mitoyen de notre sujet.

3° les glycosuries ou même les hyperglycémies que l'on observe quelquefois au cours des cirrhoses ou des insuffisances hépatiques graves, en somme les troubles de la glycorégulation chez les hépatiques. A vrai dire, l'étude complète des rapports du foie et du diabète possède deux versants : le fonctionnement du foie des diabétiques et la glycorégulation chez les hépatiques. Le premier seul nous retiendra dans ce travail inaugural.

Notre *plan général* sera le suivant :

Nous envisagerons dans une première partie l'évolution historique de la question et son état actuel du point de vue physiopathologique anatomique, clinique et biologique.

Nous exposerons ensuite nos recherches personnelles cliniques et biologiques pour en discuter les méthodes et les résultats et tenter d'en tirer quelques conclusions.

Au seuil de ce travail, c'est pour nous un agréable devoir que d'adresser nos plus vifs remerciements à tous ceux qui nous ont aidé à le réaliser.

Nous remercions en tout premier lieu, M. le Professeur Charles Darnaud qui nous en a donné l'idée et les principaux éléments et nous a fait profiter de son immense expérience en diabétologie.

Messieurs les Professeurs Soula et Bugnard nous ont fort aimablement ouvert l'accès du Laboratoire de Physiologie de la Faculté et nous ont permis d'y travailler dans les meilleures conditions. Nous voudrions leur exprimer ici toute notre reconnaissance.

Nous sommes heureux et fiers de témoigner notre gratitude à Monsieur le Professeur H. P. Himsworth, qui lors de son passage à Toulouse a bien voulu nous éclairer de ses conseils et dont nous espérons pouvoir être bientôt l'élève direct.

Nous ne saurions enfin oublier le précieux concours technique de nos amis, le Docteur Dauty et Messieurs Georges Roux et Jean Guillot, qui nous ont aidé avec une parfaite compétence et un admirable dévouement.

PREMIÈRE PARTIE

Evolution historique et Etat actuel de la question

CHAPITRE PREMIER

Historique

«... Aussi avons-nous admis que le diabète, au point de vue de son origine hépatique, la seule connue, la seule scientifiquement analysée jusqu'à ce jour, n'est autre chose qu'un trouble de nutrition portant sur le phénomène de dépôt de réserve des matières glycogènes et sucrées » (Claude BERNARD. Leçons sur le diabète).

La démonstration récente du rôle de réservoir et de distributeur de sucre joué par le foie ne laissait guère de doute à Claude BERNARD et à ses contemporains sur le fait que le diabète (c'est-à-dire l'hyperglycémie et la glycosurie) résultât d'un dérèglement de cette fonction de stockage, soit que le foie n'emmagasine pas assez de sucre et en laisse trop dans la circulation, soit qu'il en libère des quantités disproportionnées aux besoins de l'organisme.

Même dans le diabète par piqûre du plancher du quatrième ventricule, le foie jouait un rôle important : c'est en agissant sur les nerfs vaso-moteurs du foie que la piqûre diabétogène déréglait cette fonction hépatique et produisait le diabète.

L'absence d'altération anatomique constatée sur le foie des diabétiques était explicable : « il ne s'agit pas ici d'un trouble imputable à une lésion anatomique qui empêche la fonction; il s'agit d'un trouble fonctionnel sur lequel l'inspection cadavérique ne saurait donner aucun éclaircissement ».

De sorte que, lorsque, deux ans après, LAPIERRE, dans sa thèse [16] résumant les conceptions de son Maître LANCEREAUX, parlait de cas de diabète d'origine pancréatique, celà faisait presque l'effet d'une curiosité pathologique.

Cependant, cette idée de l'origine pancréatique du diabète fit son chemin, les observations d'altérations pancréatiques au cours du diabète, se multipliant. Et, lorsqu'en 1889, Von Mehring et Minkowski eurent réalisé un diabète expérimental en dépancréatant un chien, le diabète fut considéré comme une maladie d'origine essentiellement pancréatique.

Concurrement à la théorie pancréatique du diabète, s'édifiait, d'ailleurs, une troisième théorie ou plutôt groupe de théories qui incriminaient une incapacité d'utilisation du sucre par les tissus. Le principal défenseur de cette thèse fut Bouchard : « L'hyperglycémie pourra résulter de l'entrave apportée à la combustion directe du sucre dans ces cas où quelque perturbation dans la production des ferments fait que la chaleur est fournie moins par l'oxydation du sucre que par l'oxydation de la graisse ou par l'hydratation de l'albumine ». C'est la théorie périphérique du diabète, la théorie du défaut d'utilisation du sucre par opposition à la théorie de l'hyperproduction.

Cependant certains auteurs, surtout des cliniciens, étaient restés fidèles à l'opinion de l'origine hépatique du diabète ou tout au moins de certains diabètes :

C'est Glénard qui constate chez 34 % de ses diabétiques « une hypertrophie du foie le plus souvent limitée au lobe droit, assez souvent accompagnée d'augmentation de sa densité et d'accroissement de sa sensibilité ». Il fait entrer le diabète dans le cadre de l' « hépatisme » et les « autres causes diabétogènes pourraient n'engendrer le diabète que par l'intermédiaire de lésions du foie analogues à celles que détermine l'alcool ».

C'est Gilbert et Weil qui distinguent un diabète par « anhépatie », par glycogenopexie en défaut et un diabète par « hyperhépatie » par glycogénolyse en excès. Ils remarquent à l'appui de cette opinion la pauvreté en glycogène du foie des diabétiques et du chien dépancréaté.

La théorie périphérique fut en quelque sorte rénovée après la découverte de l'insuline par l'étude du mode d'action de cette substance. Soula et ses collaborateurs, de 1933 à 1936 montrèrent par tout un ensemble d'expériences que l'action hypoglycémiante de l'insuline s'exerçait surtout en accélérant

la combustion du glucose sur les tissus et en abaissant le seuil du stockage lacunaire, dont les premiers en France ils démontrèrent l'importance. Ils admettaient également une action de l'insuline sur le stockage hépatique, mais pensaient que « si le foie est l'organe essentiel des processus de lutte contre l'hypoglycémie il ne joue pour ainsi dire aucun rôle dans les processus de lutte contre l'hyperglycémie ».

Des progrès de l'endocrinologie et des expériences de Houssay et de Young naissait la notion du rôle important joué par l'hypophyse dans la glycorégulation. Le rôle de la thyroïde, de la surrénale et du système neuro-végétatif étaient tour à tour découverts, de sorte que le diabète apparaissait comme le dérèglement d'une fonction métabolique et polyendocrinienne, comme une sorte de rupture d'équilibre entre ces influences opposées.

Cependant Marcel Labbé opposait au diabète avec dénutrition azotée d'origine souvent pancréatique le diabète sans dénutrition azotée ou diabète gras des suralimentés arthritiques avec hépatomégalie, teint subictérique, urobilinurie, hémorragies et troubles de la coagulation du sang et auxquels il réserve le nom de « diabète hépatique ».

Nous reviendrons plus loin avec plus de détails sur le « diabète gras » et son origine hépatique éventuelle.

Somme toute, malgré quelques opinions dispersées qui gardaient une place au « diabète hépatique » ou donnaient un rôle plus ou moins effacé au foie dans la glycorégulation et ses troubles, la grosse majorité des conceptions cliniques ou physiopathogéniques de 1890 à 1940 attribuaient au foie un rôle très secondaire en ce domaine.

Nous allons voir que, depuis une dizaine d'années, certains travaux expérimentaux et biochimiques ont, à tort ou à raison, redonné au foie et au fonctionnement hépatique une grosse importance dans le mécanisme de la glycorégulation et du diabète.

CHAPITRE II

Le point de vue physiopathologique

Déjà quelques anées avant la guerre, MANN [21] écrivait que « les effets de l'hepatectomie à des périodes variables après l'ablation du pancréas, ont définitivement prouvé que l'hyperglycémie des animaux dépancréatés est causée par le foie ». Pour lui, le foie était le principal réservoir de glucose aussi bien pour la mise en réserve au moment de l'hyperglycémie que pour la libération au moment de l'hypoglycémie. Le foie était en outre le lieu de la glycogénèse aussi bien à partir du glycogène musculaire que des graisses ou des albumines et le foie était pratiquement la seule source de glucose sanguin pour l'organisme en état de jeûne. Le foie était donc le pivot de la régulation glycémique.

Ce sont des idées analogues que développe SOSKIN en les appuyant sur un travail expérimental considérable.

Dès 1935, il avait démontré que, contrairement à ce que l'on pensait en général, les tissus de l'animal diabétique utilisent autant et plus de sucre que ceux de l'animal normal. Il tendait en conséquence à attribuer le diabète non pas à une moindre utilisation du glucose par les tissus, mais à une surproduction par le foie. C'est cette hypothèse qu'il tenta de confirmer depuis lors par de nombreuses expériences et il arriva aux conclusions suivantes. [32] [33] [34].

La constance de la glycémie est le résultat d'un équilibre dynamique entre la production du sucre par le foie et sa consommation par les tissus.

La découverte de l'insuline a conduit à exagérer le rôle

du pancréas dans la glycorégulation et a concentré à tort l'attention sur les modes d'utilisation du sucre sanguin et non sur sa production. Il existe une régulation glycémique absolument indépendante de l'insuline. C'est le taux de glycémie lui-même qui règle la production de glucose par le foie.

Le retour à la glycémie normale après épreuve de l'hyperglycémie provoquée et même l'effet Staub consécutif, que l'on considérait comme dus à une sécrétion supplémentaire d'insuline par le pancréas, sont en réalité le résultat d'une diminution de sécrétion de sucre par le foie : en effet, ce retour à la glycémie normale et cet effet Staub s'observent encore sur le chien dépancréaté (qui ne peut donc faire appel à une sécrétion supplémentaire d'insuline). Par contre, si sur des animaux hépatectomisés, et gardant leur pancréas (disposant donc de réserves d'insuline) maintenus en glycémie normale par une perfusion de glucose, on pratique l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée on obtient un retour très lent à la glycémie normale sans effet Staub, bref une courbe du type « diabétique ». Il apparaît ainsi que le principal régulateur de la glycémie est le foie et non le pancréas et que, à condition de maintenir *artificiellement la glycémie constante, le chien dépancréaté jouit d'une régulation glycémique normale alors que le chien hépatectomisé se comporte comme un diabétique.*

Les variations de libération de glucose dans le foie sous l'influence des variations de la glycémie ont pu être vérifiées directement par Soskin et ses élèves par des mesures thermoélectriques du courant sanguin à l'entrée et à la sortie du foie. Le foie joue donc pour la glycémie le rôle d'un appareil régulateur comparable à un thermostat pour régler la température (la comparaison est de Soskin).

L'insuline et les autres sécrétions endocrines règlent seulement *le niveau* de la glycémie physiologique de même que l'on règle un thermostat pour une température donnée. Mais *le maintien de la glycémie au niveau ainsi fixé est l'œuvre du foie.*

Si l'insuline manque (ou que les hormones de l'hypophyse antérieure ou surrenalienne soient en excès) le « niveau » de

glycémie s'élèvera et le foie, obéissant à ce nouveau réglage, s'emploiera à régulariser la glycémie à ce nouvel étiage. Il n'y arrivera d'ailleurs jamais du fait de la continuelle déperdition de sucre par les urines mais il continuera, tel les Danaïdes à verser aveuglément du sucre dans le sang utilisant même, s'il le faut, les graisses et les muscles de l'organisme. Cependant Soskin ne croit pas que le foie soit le seul appareil régulateur. Il n'est que le principal. Le stockage et la consommation périphériques jouent aussi un rôle, mais un rôle beaucoup plus modeste, et surtout, le stimulus normal des variations de ce stockage et de cette consommation n'est pas l'insuline ou les autres hormones, mais la glycémie elle-même.

Le foie joue encore un rôle important dans la glyconéogénèse, c'est-à-dire dans la fabrication de glucose à partir des protides et des lipides comme le prouvent les expériences d'hyperglycémie adrenalinique. C'est encore le foie qui est la principale source de corps cétoniques dans le diabète acidosique et l'accumulation des corps cétoniques dans le sang des diabétiques est due à une hyperproduction de ces corps par le foie et non comme le pensaient les classiques à un défaut d'utilisation des graisses par les tissus extrahépatiques.

En Europe, l'école de Louvain à la suite d'études expérimentales et biochimiques très poussées en arrive à des conclusions assez voisines de celles de Soskin. Ces conclusions sont détaillées dans l'ouvrage récent de De Duve [7].

Il insiste surtout sur *le caractère automatique, purement chimique de la régulation glycémique* — l'équilibre entre les réactions glycémiantes et antiglycémiantes est tel que toute rupture de cet équilibre déclenche des réactions qui le reconstituent. L'hypoglycémie est hyperglycémiante et inversement. Et celà s'explique par la mise en jeu de la loi d'action de masses. L'appareil neuro-hormonal ne sert qu'à fixer ce lieu d'équilibre et à l'ajuster aux besoins de l'organisme.

De Duve, tout en admettant que le défaut d'utilisation de sucre pour les besoins périphériques joue un rôle dans la production de l'hyperglycémie diabétique, pense que cette hyperglycémie résulte *surtout* de la surproduction de gluco-

se par le foie. « Pour ce qui est du foie de diabétique, sa caractéristique essentielle est qu'il forme beaucoup plus de glucose que le foie normal et qu'il peut utiliser à cette fin un grand nombre de substances différentes ».

Le foie est le siège unique de la glyconeogénèse à partir des lipides et des protides. Il a même le monopole de la transformation du glycogène en glucose puisque l'animal hépatectomisé meurt d'hypoglycémie avec du glycogène dans ses muscles.

Enfin de tous les tissus de l'organisme, c'est de très loin le tissu hépatique qui, sous l'effet de l'insuline, est capable de fixer le plus de glucose. L'insuline a bien une action sur les combustions périphériques de glucose et sur le stockage lacunaire dont De Duve reconnaît sans discussion l'existence, *mais c'est essentiellement dans le foie que s'accumule le glucose chassé hors du sang par l'insuline.* Dans le foie et toujours sous l'action de l'hormone pancréatique ce glucose est en partie polymérisé sous forme de glycogène, et en partie oxydé. Elle active à tel point les réactions métaboliques de combustion du glucose que celui-ci est utilisé préférentiellement comme facteur énergétique de l'activité hépatique, économisant les lipides et les protides. C'est encore le foie qui est le siège de la cétogénèse, phénomène normal mais qui est fortement exagéré au cours du diabète. « De sorte, écrit De Duve, *que l'importance des phénomènes hépatiques devra dominer toutes les discussions qui se rattachent au problème général de la régulation de la glycémie* ».

Du point de vue clinique, il admet l'existence *d'une forme de diabète d'origine uniquement hépatique* par suppression de la fonction glycopexique du foie. Le foie de ces malades est incapable (partiellement ou totalement) de fixer du glucose et de l'utiliser, de sorte que l'effet hypoglycémiant de l'insuline est chez eux beaucoup moins intense.

Mais il semble vraiment que les opinions relatives à la glycorégulation et au diabète soient animées d'un mouvement pendulaire dont les deux pôles extrêmes sont le foie d'une part et les tissus périphériques d'autre part.

En effet, pendant que des auteurs comme Soskin ou De Duve insistaient sur le rôle du foie, d'autres comme Cori, Mac Kay et Drury, Stetten et Boxer en Amérique, Wertheimer en Allemagne, Lawrence en Angleterre, Mauriac en France, remettaient au premier plan le mécanisme « périphérique » de la glycorégulation. Pour eux une faible partie seulement des hydrates de carbone est mise en réserve sous forme de glycogène hépatique ou musculaire. La forme principale de stockage des hydrates de carbone est la graïsse.

Mac Kay et Drury [19] renouvelant scientifiquement l'expérience millénaire du gavage, soumettent des rats à une alimentation exclusivement hydro-carbonée alternant avec un jeûne complet jusqu'à ce que le poids de ces animaux reste le même les jours de jeûne et les jours d'alimentation, c'est-à-dire jusqu'à ce qu'ils soient en équilibre nutritif. Sacrifiant alors ces animaux et dosant leurs réserves alimentaires ils constatent que celles-ci sont essentiellement constituées de graisses et fort peu de glycogène.

Stetten et Boxer [35] ont étudié de beaucoup plus près le métabolisme des hydrates de carbone en utilisant le deutérium. Expérimentant eux aussi sur des rats, ils comparent le mode de stockage des animaux suralimentés et sous alimentés en hydrates de carbone. Introduisant du deutérium dans la ration alimentaire, ils recherchent la destinée de celui-ci. Ils constatent que chez l'animal bien nourri, dix fois plus de glucides sont stockés sous forme de graisses que sous forme de glycogène.

Au contraire chez l'animal très peu alimenté la majorité des hydrates de carbone est mise en réserve sous forme de glycogène hépatique et musculaire.

Wertheimer [36] a, de son côté, remarqué la présence de glycogène dans la graisse du tissu cellulaire sous-cutané et sa disparition rapide cependant que la graisse augmente.

De ces expériences, et de bien d'autres, il semble ressortir que les hydrates de carbone sont en grande partie convertis en graisse et mis en réserve sous cette forme.

Dans ces conditions la régulation de la glycémie serait dans une certaine mesure sous la dépendance de cette plus ou moins

grande capacité de transformer les glucides en lipides et le rôle essentiel de l'insuline serait de favoriser cette transformation et ce stockage; elle serait plus lipogénique que glycogénique. Au contraire l'hormone hypophysaire cétogène favorise le catabolisme des graisses diminuant l'utilisation et le stockage du sucre. L'excès de cette hormone entraîne la cétose et le diabète.

Ces notions d'ordre expérimental ou biologique ont conduit des cliniciens comme MAURIAC en France, LAWRENCE en Angleterre, *à concevoir le diabète comme une incapacité de l'organisme à fixer la graisse* et selon les causes ou les mécanismes de cette incapacité, ils en distinguent deux types déjà différenciés, du reste depuis longtemps sur les seules données cliniques.

— D'une part *le diabète maigre* où, soit par manque d'insuline, soit par suite de son inactivation par un excès d'hormones à effets opposés, soit par suite d'un dérèglement neuro-endocrino-sympathique, la transformation des sucres en graisses et leur stockage comme telles ne se fait pas ou se fait mal. C'est le catabolisme des graisses qui domine leur anabolisme et l'acidose survient.

— D'autre part, *un diabète gras* où l'impossibilité de fixer les graisses résulte simplement de ce que les réserves de graisse sont déjà au maximum. Ici il n'y a pas inversion de métabolisme et donc pas de cétose. C'est un diabète qui varie avec l'état de replétion ou de déplétion des réserves graisseuses et si on supprime l'apport hydrocarboné alimentaire l'hyperglycémie et la glycosurie se réduisent. Le danger principal réside dans les complications oculaires ou vasculaires.

LAWRENCE [17] rapporte à ce sujet une observation très curieuse et très instructive. C'est celle d'une jeune anglaise de 26 ans qui souffrait d'un diabète insulino-résistant. Progressivement on éleva les doses d'insuline au point de faire jusqu'à 320 unités toutes les trois heures jour et nuit sans arriver à réduire la glycosurie et à ramener la glycémie à la normale. Fait important : la lipémie et la cholesterolémie totale étaient très élevées alors que le tissu cellulaire sous-cutané était dépourvu de graisse, comme le montra la biopsie et plus

tard l'autopsie. L'insuline, qui avait peu d'action sur la glycémie arrivait par contre, à forte dose, à réduire l'hyperlipidémie. Le foie et la rate étaient très gros, mais cette hépatosplenomégalie était apparue plusieurs années après la découverte du diabète. Les épreuves de fonctionnement hépatique et rénal étaient normales. Le métabolisme basal était très augmenté jusqu'à plus 120 % sans qu'on constate de signe d'hyperthyroïdie. La thyroïdectomie l'abaissa à plus 38 % et fit apparaître des signes de myxœdème lesquels disparurent par les extraits thyroïdiens. Cette malade vivait malgré tout et même exerçait le métier de téléphoniste avec 640 unités d'insuline par jour et une lipémie extrêmement élevée. Elle mourut d'un accident intercurrent et son autopsie découvrit seulement une cirrhose peu accentuée. Son pancréas était normal. On constata la disparition complète de graisse sous-cutanée abdominale et périrénale.

L'hypophyse et les surrénales étaient normales.

Chez une telle malade il existait, pour une raison inconnue une incapacité absolue de fixer la graisse dans les tissus cellulaires sous-cutanés coexistant avec une lipémie très augmentée et un diabète variable, mais presque irréductible. Ce n'est peut-être qu'un exemple poussé à l'extrême de beaucoup d'autres diabètes peu insulino-sensibles.

***

Cette revue des notions physiopathogéniques récentes sur la glycorégulation et le diabète nous met donc en présence de deux courants d'idées :

— l'un qui donne au foie un rôle capital, ou même le premier rôle et qui admet l'existence d'un diabète d'origine hépatique ;

— l'autre qui reste fidèle à la priorité des phénomènes tissulaires périphériques en la renouvelant par l'ingénieuse hypothèse de la lipogénèse appuyée sur l'expérience majeure de Stetten et Boxer utilisant le deutérium.

L'exposé de ces conceptions physiopathologiques, nous a déjà conduits à des incidences cliniques dont elles sont inséparables. C'est maintenant ce point de vue clinique que nous aborderons,

CHAPITRE III

Le point de vue clinique

La recherche d'un diabète hépatique appuyée sur des arguments exclusivement cliniques est une entreprise difficile.

Il est incontestable que la coexistence d'états diabétiques et d'affections hépatiques avec insuffisance de cette glande s'observe très souvent. Mais de cette association, il est malaisé de déduire le rapport qui existe entre ces deux dysfonctionnements.

Il arrive en effet que le diabète qui coexiste avec l'hépatite soit un diabète pancréatique : c'est le cas du diabète bronzé et celui aussi de certaines lithiases biliaires compliquées de pancréatite. Il arrive aussi qu'un diabète non hépatique à son début se complique secondairement d'altérations hépatiques. Nous aurons l'occasion de revenir longuement sur ce point et nous verrons que c'est là le principal écueil d'interprétation des résultats de toute investigation concernant ce sujet. En effet, il est souvent difficile de distinguer ces troubles hépatiques *chez* des diabétiques de diabète secondaires à une insuffisance hépatique.

D'autres états se rapprochent beaucoup plus du diabète hépatique : nous avons parlé plus haut de lithiases compliquées de pancréatite, mais il est fréquent de rencontrer chez le même malade une lithiase biliaire et un diabète sans que ce dernier puisse s'expliquer par une pancréatite secondaire. Il n'est pas douteux que la lithiase doive être considérée comme une forme un peu spéciale d'insuffisance hépatique et il arrive qu'on améliore le diabète de ces malades en améliorant leur lithiase. Leriche et Jung ont publié une observation d'un diabète lithiasique opéré de cholecystostomie et amélioré pendant

la durée de la dérivation biliaire. Néanmoins cette « amélioration » n'implique pas que le diabète ait son *origine* dans la cholecystite. Le diabète a pu être *aggravé* par elle par le mécanisme de l'insulino-résistance infectieuse.

Tout ceci n'est donc pas entièrement concluant. Lithiase et diabète semblent être l'un et l'autre l'expression d'un état neuro-humoral, d'une diathèse particulière et le traitement n'a rien de très spécifique. Il est probable que l'on améliore l'un *et* l'autre et non l'un *par* l'autre. Il est possible aussi que la lithiase soit secondaire au diabète du fait que les diabétiques sont très souvent de gros mangeurs.

La question du diabète d'origine hépatique se pose de manière beaucoup plus serrée en face des glycosuries intermittentes que l'on observe au cours d'états hépatiques nettement caractérisés : en particulier au cours des cirrhoses. Claude Bernard connaissait ces glycosuries et les rapportait à un court circuit entre la circulation porte surchargée, et la circulation cave. Mais on pourrait se demander si elles ne résultent pas en réalité d'une incapacité de la cellule hépatique défaillante à fixer intégralement le sucre versé par la digestion dans la circulation porte : c'est-à-dire à une insuffisance de la fonction glycopexique du foie. C'est une opinion qui fut et qui est encore très généralement adoptée, et c'est le principe même de l'épreuve de la galactosurie provoquée. Mais à vrai dire, il s'agit plus souvent de glycosurie alimentaire que de glycosurie avec hyperglycémie permanente, et même lorsqu'il s'agit de diabète véritable il est possible qu'il existe une atteinte pancréatique organique ou fonctionnelle associée, car ces diabètes sont généralement insulino-sensibles.

Il existe enfin toute une catégorie de faits qui posent vraiment le problème de l'existence d'un diabète d'origine hépatique.

Ce sont les diabètes ou « paradiabètes » des obèses, suralimentés, à gros foie congestif.

La connaissance et la description du « diabète gras » est ancienne et garde toute sa valeur.

Il s'agit de sujets plethoriques, obèses même, gros mangeurs

et grands buveurs, dont le diabète n'est souvent pas très intense et ne s'accompagne pas d'acidose. Quelquefois même il s'agit de ce que Marcel Labbé a nommé des « paradiabètes » objectivés seulement par une glycosurie alimentaire et un triangle d'hyperglycémie agrandi. Ce diabète est surtout *instable*, variant avec l'alimentation, avec les fatigues, avec les soucis, ou même sans raison apparente. Il est souvent ignoré de ses porteurs, car pendant des années, il n'entraîne pas de trouble fonctionnel important, ou bien, même reconnu, il est négligé, jusqu'au jour ou une artérite périphérique ou viscérale tire trop tard son porteur de son indifférence.

Sa caractéristique biologique est son insulino-résistance relative : les doses d'insuline nécessaires pour le réduire sont relativement importantes par rapport au taux d'hyperglycémie et de glycosurie. Si on pratique chez un tel malade le test d'Himsworth [12] (qui consiste à construire sa courbe glycémique après l'injection I. V. d'insuline et l'absorption simultanée de glucose) on constate que la courbe d'hyperglycémie s'élève et s'étend beaucoup plus que chez un sujet normal ou un diabétique insulino-sensible. Ces malades ne sont pas diabétiques par suite d'une simple carence d'insuline. Il ne s'agit pas d'un diabète pancréatique.

Cependant c'est un fait d'observation déjà ancien que ces diabètes « gras » s'accompagnent assez souvent de lésions pancréatiques.

Dès 1788 Cawley publia l'observation d'une femme de 35 ans, obèse, alcoolique et diabétique dont le pancréas était totalement induré et bourré de calculs. Depuis cette époque, il n'est guère de statistique qui n'ait relaté la pancréatite interstitielle à l'autopsie de certains diabétiques gras. Thoinot et Delamare la retrouvent 130 fois sur 167 examens nécropsique de diabétiques. Ces observations anatomiques ne font qu'objectiver un fait clinique bien connu : la possibilité de transformation brutale ou progressive d'un diabète gras, sans dénutrition en un diabète « consomptif » avec dénutrition et acidose. Plusieurs explications ont été proposées pour expliquer sur le plan clinique et anatomique cette transformation.

1° La théorie de Laguesse pour qui ces diabètes des sura-

limentés résulteraient d'un surmenage et d'une hypertrophie du pancréas externe aux dépens du pancréas interne.

2° L'affaiblissement progressif de la sécrétion des îlots de Langerhans du fait de l'inhibition prolongée des effets insuliniens, phénomène général en pathologie endocrinienne et dont les corrélations hypophyso-ovariennes donnent des exemples bien connus.

3° L'hyperglycémie prolongée lèse les ilôts de Langerhans et réduit parallèlement la tolérance aux glucides. Ce fait déjà mis en évidence par Allen [1] dès 1914 au moyen d'expériences de pancréatectomie partielle fut démontré par Jacob et Cowell [14], en 1936, par la production d'un diabète définitif, avec lésions hémorragiques du pancréas et de l'hypophyse, par la simple perfusion intra-veineuse de sérum glucosé pendant une semaine. Néanmoins l'atteinte pancréatique paraît *secondaire* au diabète et la majorité des diabètes gras à *leur début*, et pendant des années, ne paraissent pas relever d'une insuffisance de sécrétion d'insuline. Chez ces diabétiques, l'insuline (qu'elle soit sécrétée par leur pancréas ou injectée par voie parentérale) est rendue inactive ou peu active pour une raison ou pour une autre. C'est justement cette raison qui est à discuter.

Des explications diverses ont été fournies qui sont probablement *toutes* valables selon les cas : oppositions endocriniennes telles que celles de l'hypophyse, de la thyroïde ou de la surrénale ; oppositions neuro-végétatives, insensibilité tissulaire à l'insuline et enfin, sujet qui nous occupe ici : incapacité du foie de répondre aux sollicitations insuliniennes. Si l'on admet en effet que le foie est le principal réservoir et le principal distributeur de glucose et que cette mise en réserve comme cette distribution soient des résultats de son activité cellulaire, on conçoit que son insuffisance, son déficit fonctionnel ait des répercussions dans la glycorégulation et puisse donner naissance au diabète. Mais ceci n'est qu'une vraisemblance abstraite, une induction tirée de conceptions physiopathogéniques.

Existe-t-il des preuves *cliniques* de l'exactitude de cette hypothèse ? En d'autres termes retrouve-t-on chez les diabéti-

qus de ce type des signes cliniques de l'insuffisance hépatique ?

Disons tout de suite que, en dehors de la grande insuffisance hépatique des cirrhoses avancées ou des ictères graves, le cadre clinique de l'insuffisance hépatique n'est pas très nettement défini et que les signes considérés comme appartenant à l'insuffisance hépatique légère sont assez souvent sujets à caution. Les signes donnés habituellement comme tels sont la dyspepsie flatulente, les pesanteurs et somnolence post-prandiale, les troubles intestinaux, la migraine, l'asthénie, l'augmentation du volume du foie, la sensibilité de cet organe à la palpation, la « congestion » du foie. Dans un récent article, PARTURIER écrit « en pratique, la médecine courante dans une ville où abondent hépatiques et diabétiques nous amènerait à dire que le foie apparaît souvent anormal chez les diabétiques. Dans le diabète sans dénutrition la vésicule biliaire se révèle sensible très fréquemment, le foie déborde presque toujours le rebord costal qu'il s'agisse d'une cirrhose hypertrophique biveineuse ou, le plus souvent, d'un simple état congestif comportant variations de volume, de consistance de sensibilité ». De nombreux auteurs ont, eux aussi, signalé la présence, la fréquence même, de ces « petits signes d'insuffisance hépatique » ou de « congestion du foie » chez les diabétiques. Peut-on considérer ces signes comme des indices certains d'insuffisance hépatique ? Ne rencontre-t-on pas assez souvent ces mêmes symptômes en dehors de tout état diabétique ?

D'autres auteurs sont allés plus loin et ont voulu voir dans l'amélioration de certains diabétiques par la cure de Vichy une preuve de l'origine hépatique de ces diabètes.

Un autre argument clinique en faveur de l'origine hépatique de ces diabètes est leur amélioration par les traitements dirigés contre l'insuffisance hépatique ; les extraits de foie ont une action hypoglycémiante: 500 gr. de foie frais équivalent à 10 unités d'insuline à tel point que Guy LAROCHE pose la question de l'existence d'une hormone hépatique hypoglycémiante. Les auteurs Belges : BASTENIE, KOWALEWSKI, RUTMAN [3] ont amélioré leurs diabétiques par l'administration de facteurs li-

potropes : méthionine, choline et inositol. L'absence de spécificité absolue de ces traitements et de ces agents pharmacodynamiques ne permet de considérer ces indices que comme des présomptions.

Au terme de cette étude clinique, il nous reste à rappeler l'explication ingénieuse de ces diabètes « gras », explication qui ne fait pas intervenir (du moins directement) une défaillance hépatique. C'est celle que nous avons déjà signalée en traitant du point de vue physiopathogénique. Il s'agit de l'incapacité du diabétique gras de transformer son sucre en graisse et de le stocker comme tel, parce que ses réserves graisseuses sont déjà « au complet ». Ce n'est pas un diabète par insuffisance d'insuline (au contraire l'insuline est lipogénique comme le montre la pratique des cures d'engraissement à l'insuline) mais par insulino-résistance relative :

« Souvent ces diabètes sont peu sensibles à l'insuline peut-être parce que les réserves de graisse étant au maximum il n'est plus possible à l'insuline d'exercer son action de fixateur des graisses » (Mauriac) [25]. Le principal argument *clinique* en faveur de cette théorie réside dans le fait bien connu que ces diabètes gras sans dénutrition dans les premières années de leur installation s'améliorent et même disparaissent si on arrive à réduire l'obésité par un moyen ou par un autre. Plus tard, ainsi que nous l'avons dit, ils deviennent secondairement pancréatiques et deviennent alors moins sensibles aux variations pondérales.

L'étude du problème du point de vue *clinique* ne fournit donc que des présomptions en faveur de l'origine hépatique de certains diabètes.

CHAPITRE IV

Le point de vue anatomo-pathologique

L'existence d'altérations anatomiques dans le foie des diabétiques est un fait bien connu depuis longtemps. Elles peuvent se traduire par une hépatomégalie ou bien rester latentes et se manifester seulement à l'examen nécropsique ou à la ponction-biopsie.

Plusieurs sortes de lésions ont été signalées :

Les premières décrites furent des lésions de *cirrhose hypertrophique pigmentaire* sur lesquelles insistent HANOT et CHAUFFARD, puis LETULLE. Malgré l'absence possible de mélanodermie, elles doivent être rattachées au diabète bronzé qui est une affection distincte du diabète habituel conditionnée par un trouble du métabolisme du fer et dans laquelle le diabète est surtout d'origine pancréatique.

La cirrhose atrophique a été observée et étudiée par LABBÉ et ses élèves BOUCHARD et NIGAY, mais peut-être s'explique-t-elle par l'abus fréquent de l'alcool que font les diabétiques.

La cirrhose bi-veineuses atrophique ou hypertrophique donne assez souvent naissance à des glycosuries alimentaires ou à des troubles légers de la glycorégulation se traduisant par une augmentation de l'aire du triangle d'hyperglycémie provoquée. Elle ne donne pratiquement jamais naissance à un véritable diabète permanent avec hyperglycémie constamment élevée.

D'autres altérations hépatiques chez les diabétiques ont été décrites : ce sont les *hépatites de surcharge : glycogénoses et stéatoses.*

La notion de dégénérescence graisseuse du foie au cours du diabète est ancienne (Mead, 1848), mais elle n'est bien connue que depuis que l'insulinothérapie prolonge suffisamment les diabètes consomptifs pour que ces lésions aient le temps de se développer. Mauriac [24] attira l'attention dès 1930 sur l'hépatomégalie des enfants diabétiques. Elle fut, depuis, étudiée de très près en France et à l'étranger grâce à la pratique des ponctions-biopsies du foie.

Il faut distinguer :

1° *les surcharges glycogéniques :* véritable envahissement des cellules hépatiques par des inclusions glycogéniques. Ces cellules gonflées de glycogène sont très augmentées de volume, tassées les unes contre les autres et prennent l'aspect de cellules végétales.

2° *les surcharges lipidiques* qui réalisent un véritable « foie gras » les cellules étant bourrées de vacuoles graisseuses. L'acide osmique ou le Soudan III objectivent encore mieux cette surabondance de graisses. Le noyau est même quelquefois altéré.

Cette surcharge graisseuse pourrait être le premier stade d'un état cirrhotique. Himsworth et Glynn ont montré que tous les intermédiaires existaient entre l'infiltration lipidique et la fibrose hépatique diffuse. [13]

On observe ces steatoses hépatiques avec une plus grande fréquence dans le jeune âge. Elles surviennent au cours de diabètes mal équilibrés, soumis à un régime pauvre en hydrates de carbone, mal surveillés. Souvent, il s'agit de diabétiques qui ont subi plusieurs poussées d'acidose, parfois avec coma.

La fréquence de ces surcharges hépatiques ne paraît pas très grande : deux cas sur trente-six diabètes pour Lépine, 5,75 cas % pour Boulin ce qui contraste avec la régularité avec laquelle on la retrouve chez le chien dépancréaté maintenu en vie par l'insuline. [2] Ceci amène à penser que ces lésions résultent du déficit d'un principe pancréatique autre

que l'insuline. Il existe d'ailleurs en clinique humaine des observations de surcharge lipidique du foie consécutive à des lésions pancréatiques. CAROLI et ETEVÉ en ont récemment publié une observation. [5]

On a incriminé une insuffisance de la sécrétion pancréatique externe ou une insuffisance de l'hypothétique principe « lipocaïc » de DRAGSTEDT. [30] L'acidose joue aussi un rôle dans le déterminisme des lésions hépatiques comme l'a montré VALDIGUIÉ, [37] dès 1934.

***

Toutes ces modifications anatomo-pathologiques du foie observées chez les diabétiques compliquent beaucoup le problème du diabète hépatique, car l'existence d'un diabète vrai secondaire à des lésions hépatiques risque d'être noyée au milieu de cas, certainement plus nombreux, d'atteintes hépatiques secondaires au diabète.

CHAPITRE V

Le point de vue biologique

En l'absence d'arguments cliniques convaincants on a cherché, tout naturellement, à éprouver le fonctionnement du foie des diabétiques par des moyens biologiques. Cependant les études récentes sur la question sont assez peu nombreuses et pour la plupart assez fragmentaires : voici les travaux de quelque importance dont nous avons pu avoir connaissance.

1° Seymons Gray, *de Chicago* [31] a étudié la réaction à l'or colloïdal chez 247 diabétiques et l'a trouvée anormale chez 91 d'entre eux, c'est-à-dire 36,8 %. Elle était positive dans 27 % des cas chez les diabétiques convenablement traités et dans 43,2 % des cas chez les diabétiques mal traités.

Elle était positive dans 42,4 % chez les diabétiques obèses et 34,8 % chez les diabétiques non obèses ; 57,1 % des diabètes mal équilibrés (cas variables) ; 26,3 % des diabètes bien équilibrés ; 77 % dans le coma diabétique.

2° Lawrence Meyer *de Philadelphie* [18] a étudié les fonctions hépatiques chez 100 diabétiques en utilisant le test à la bromsulphalein et en dosant la bilirubine et le cholestérol total dans le sang. Il divise ses diabétiques en trois catégories:

48 d'entre eux ont des épreuves normales ;

13 ont seulement une légère rétention de la bromsulphalein ou une bilirubinémie un peu forte ;

39 ont des épreuves très altérées, mais 10 d'entre eux souffrent d'ictère catarrhal, de cirrhose, d'abcès du foie, d'hépatite ou d'hépatonéphrites.

Au total sur 100 diabétiques, 29 seulement ont une altération de leur fonctionnement hépatique sans autre affection susceptible de l'expliquer.

3° Oliver Pascual, Galan et Oliver [27] (les altérations entéro-hépatiques au cours du diabète) constatent :

— modifications quantitatives et qualitatives des protéines du plasma entraînant des modifications des réactions de floculation ;

— altération du métabolisme du cholestérol avec hypocholestérolémie fréquente ;

— altération du métabolisme des pigments biliaires avec hyperbilirubinémie presque constante.

4° Bastenie, Kowalewski et Rutman [3] : 15 diabétiques étudiés dans leurs fonctions hépatiques qui chez tous les malades se sont montrées altérées. La lipidémie et la cholestérolémie étaient très élevées.

Il est assez curieux de constater que même dans ce domaine très objectif, les résultats sont souvent assez discordants ou même contradictoires :

C'est ainsi par exemple que Rabinovitch [29] d'un côté et Meyer [18] de l'autre trouvent une hyperbilirubinémie respectivement chez 34 diabétiques et 28 diabétiques sur 100 pendant que les auteurs espagnols [27] considèrent cette augmentation comme presque constante alors qu'à l'opposé Diamond [8] a rencontré une réaction de Van den Berg normale chez la plupart de ses diabétiques et Marble chez tous.

Le même Marble [22] observe une cholestérolémie normale chez 29 diabétiques sur 30, Oliver Pascual [27] signale son abaissement fréquent et Lawrence Meyer [18] souligne son élévation chez 12 diabétiques sur 100.

A côté de ces contradictions il faut remarquer que beaucoup de ces études portent sur une seule épreuve fonctionnelle hépatique et, par là, sont forcément fragmentaires.

Au total donc, ce point de vue du problème qui nous occupe nous a paru assez peu élucidé.

RESUME DE L'ETAT ACTUEL DE LA QUESTION

Devant ce problème posé depuis si longtemps de savoir quelle est la part du foie dans le déterminisme du diabète les opinions restent donc très partagées.

Aussi bien les données de l'expérimentation et de la biochimie que celles de la clinique et de la biologie n'ont permis de le résoudre nettement. C'est devant cet état de faits que nous avons pensé faire œuvre utile en apportant la contribution de quelques documents cliniques et biologiques.

DEUXIEME PARTIE

Recherches Personnelles

CHAPITRE PREMIER

Recherches personnelles cliniques

Nous avons examiné 400 diabétiques de tout âge, de toute ancienneté, de toute gravité en ayant spécialement en vue la recherche de l'existence chez eux de signes cliniques pouvant faire penser à une insuffisance hépatique.

Un écueil s'est immédiatement présenté à nous : quels signes homologuer en tant que « signes d'insuffisance hépatique » ? Il en est d'indiscutables : le gros foie, l'ictère, les hémorragies, les oedèmes. Mais ce sont des signes d'insuffisance hépatique avancée. Les signes donnés ordinairement comme ceux d' « insuffisance hépatique légère » sont beaucoup plus sujets à discussion : tels sont par exemple la constipation, la migraine, l'intolérance aux œufs et à la graisse, l'urticaire, certaines dyspepsies flatulentes, les pesanteurs, somnolences ou diarrhées post-prandiales. La paternité de ces troubles est partagée entre le foie, la vésicule biliaire, le colon, l'appendice, le duodénum et l'appartenance de tel de ces symptômes à tel organe ou à tel mécanisme est souvent beaucoup plus une question de doctrine que de certitude. En particulier devions-nous considérer la lithiase biliaire comme le signe d'un dysfonctionnement hépatique ? Et dans l'association si fréquente de troubles colitiques et de réactions vésiculaires quelle est la part du foie ? Beaucoup la nient, certains la disent très importante, le foie étant la principale victime de la stase coecale droite. Dans le doute, et voulant

être essentiellement objectifs, nous avons adopté une opinion très extensive à l'égard de l'insuffisance hépatique, et nous avons relevé tous les cas dans lesquels on pourrait à la *rigueur l'incriminer*. A l'intérieur de ce cadre nous avons classé les cas ainsi relevés en plusieurs groupes depuis ceux ou l'atteinte hépatique reste hypothétique jusqu'à ceux où elle est à peu près évidente.

Bien entendu nous n'avons retenu que les cas où les signes d'insuffisance hépatique paraissent antérieurs à la découverte du diabète, éliminant ainsi dans la mesure du possible, les altérations hépatiques secondaires au diabète ou indépendants de lui. En réalité cette discrimination est difficile car le diabète est très souvent latent et tel sujet ignorant son diabète était hépatique depuis des années *à cause* de son diabète ignoré.

Sur 400 diabétiques examinés, 336 ne souffraient d'aucun trouble digestif ou bien étaient atteints d'affections du tractus digestif certainement sans rapport avec le foie.

Sur les 64 autres : 21 *accusaient des signes de cholecystite non lithiasique secondaire à des troubles intestinaux* ou de colite avec réaction vésiculaire. Nous avons dit combien était hypothétique l'importance de l'atteinte du foie dans ces syndromes.

Sur les 43 cas restants, nous avons noté :

Onze lithiases biliaires certifiées radiologiquement ou chirurgicalement.

Huit syndromes hépato-vésiculaires avec colique hépatique, point de Murphy, intolérance aux œufs et aux graisses mais sans preuve de lithiase, sans phénomènes intestinaux importants et sans hépatomégalie.

Dix syndromes fonctionnels du type sensitivo-moteur avec constipation, migraine, anorexie, intolérance aux œufs et aux graisses, dyspepsie flatulente, urticaire mais sans signe de cholecystite. Quatre d'entre eux avaient eu un ictère infectieux avant la découverte de leur diabète.

Quatorze gros foies dont : 5 éthyliques certains ; 2 éthyli-

ques probables ; 1 diabète bronzé ; 1 métastase hépatique ; 5 sans cause apparente.

Poussant plus loin nos investigations, nous avons cherché si l'existence certaine ou probable de quelque altération hépatique correspondait à un type particulier du diabète. Pour chaque catégorie nous avons noté s'il s'agissait d'un diabète juvénile ou de l'adulte, de sujets obèses ou en état de dénutrition, si le diabète était réductible par le régime seul ou s'il nécessitait l'administration d'insuline.

En ce qui concerne les *onze diabétiques lithiasiques* leurs âges s'échelonnent entre 49 et 82 ans, leur âge moyen est de 63 ans ; trois sont obèses (soit près du quart), aucun n'est atteint de diabète avec acidose et dénutrition, trois seulement nécessitent des doses d'insuline supérieures à 20 unités par jour.

Les huit diabétiques souffrant de syndromes hépato-vésiculaires non coliïtiques et non lithiasiques ont un âge moyen de 57 ans. Le plus jeune a 43 ans, le plus âgé 66 ans ; (deux, soit 1/4) sont obèses. Tous sont équilibrés par le régime seul, sauf deux qui ont besoin respectivement de 28 et de 20 unités d'insuline. Aucun n'est acétonurique.

Les dix diabétiques qui accusent seulement des signes fonctionnels d'insuffisance hépatique ont un âge moyen de 41 ans. L'un à 13 ans, quatre autres s'échelonnent entre 30 et 60 ans, un seul est obèse (soit 1/10), deux sont acétonuriques et quatre seulement sont équilibrés par le régime seul, les autres recevant des quantités d'insuline s'échelonnant de 30 à 60 unités par jour.

Les douze diabétiques hépatomégaliques (en éliminant le cancer secondaire et le diabète bronzé), ont un âge moyen de 45 ans, variant de 28 à 57 ans. Sept sont gros mangeurs et obèses (soit 58 %) et huit sont équilibrés par le régime seulement, les autres avec des doses d'insuline ne dépassant pas 30 unités.

Si nous faisons le total des diabétiques probablement hépatiques nous trouvons : âge moyen : 51 ans avec seulement deux au-dessous de 30 ans ; obésité : 13 cas sur 43, soit 30 % ; équilibrés par le régime seul : 26 sur 43, soit 60 %.

Nous rejetons la discussion de ces résultats à un chapitre ultérieur. Nous ferons ici seulement quelques remarques :

1° les troubles hépatiques chez les diabétiques prédominent à l'âge adulte ou même à l'âge mûr puisque presque tous ont plus de 30 ans et la moyenne 53 ans. Les diabétiques atteints de lithiase biliaire paraissent spécialement âgés.

2° l'obésité est fréquente (30 %) mais n'est pas la règle, l'association troubles hépatiques-obésité n'est donc pas automatique chez les diabétiques. L'hépatomégalie coexiste avec l'obésité dans 58 % des cas. Cette association est très classique. Remarquons que nous ne l'avons retrouvée que sept fois sur 400 diabétiques examinés !

3° Les diabètes avec troubles hépatiques sont des diabètes légers, réductibles par le régime seul dans 60 % des cas ou par de faibles quantités d'insuline. Très peu (2 sur 43) sont acétonuriques.

4° Les troubles hépatiques cliniques sont relativement rares chez les diabétiques (43 sur 400, soit 10,75 %). Ce fait paraît surprenant étant donné la fréquence chez eux d'un terrain arthritique, de la suralimentation et de l'éthylisme.

Nous verrons plus loin les conclusions que l'on peut essayer de tirer de ces remarques.

CHAPITRE II

Recherches personnelles biologiques

(*L'exploration fonctionnelle du foie chez les diabétiques*)

L'appréciation de l'insuffisance hépatique par les seuls moyens cliniques étant assez imprécise, il est indispensable de la compléter par une exploration biologique des fonctions du foie.

Choix des épreuves utilisées :

La question qui se pose alors est celle du choix des épreuves à utiliser. Incontestablement, le moyen de serrer au plus près le problème qui nous occupe serait d'explorer électivement la fonction glycogénique du foie chez les diabétiques. Mais le métabolisme hydrocarboné forme un tout peu dissociable et les épreuves qui sont habituellement utilisées pour explorer la fonction glycogénique du foie ne sont guère applicables chez le diabétique. En effet le trouble profond du métabolisme hydrocarboné qui existe chez le diabétique *et qui n'est pas toujours d'origine hépatique* vient perturber ces épreuves. Ceci est évident pour l'épreuve de la glycosurie alimentaire de Colrat ou pour celle de l'hyperglycémie provoquée, épreuves qui avaient été proposées comme moyen d'exploration fonctionnelle du foie et qui explorent en réalité l'état de la glycorégulation dans son ensemble avec ses composantes pancréatique, hypophysaire, tissulaire, et neuro-végétative.

L'épreuve de la galactosurie provoquée semble, à première vue, échapper à ce reproche puisque ni le pancréas, ni

les tissus ne joueraient un rôle dans le métabolisme de ce sucre, mais remarquons que la technique de l'épreuve consiste à doser les corps réducteurs de l'urine à la liqueur de Fehling et à les exprimer en galactose. Chez le sujet non diabétique ces corps réducteurs sont pratiquement constitués intégralement par du galactose, mais, chez les diabétiques, il y a dans l'urine d'autres corps réducteurs que le galactose, à commencer par le glucose pathologiquement excrété et dont le taux d'excrétion est *variable* de sorte qu'on ne peut purement et simplement le soustraire du chiffre total. La technique du dosage *électif* du galactose dans les urines est délicate et dépassait nos possibilités techniques. Elle aurait cependant valu la peine de s'y attarder si un autre inconvénient majeur n'existait à l'utilisation de cette épreuve pour le but que nous nous proposions : l'épreuve de la galactosurie provoquée originelle, celle de Bauer, dans laquelle on se contente de doser le galactose excrété est pratiquement sans intérêt car les auteurs ne sont pas d'accord sur la galactosurie physiologique. L'épreuve au galactose que l'on utilise habituellement et qui a une grosse valeur *en dehors du diabète* est celle de Fiessinger, Thiebault et Dieryk: *l'épreuve des concentrations galactosuriques fractionnées* : ce que l'on dose ce n'est pas le galactose excrété, mais sa concentration dans les divers échantillons urinaires. En conséquence, cette épreuve fait intervenir le métabolisme de l'eau. Pour Fauvert *ce serait même uniquement une épreuve, de l'élimination aqueuse* « le galactose n'intervenant en fait que comme un index de dilution, une mesure indirecte de l'élimination de l'eau » [10]. Dès lors, pour qui connaît l'énorme pertubation apportée à cette élimination par le diabète, et pour des causes essentiellement extra-hépatiques cette épreuve perd toute sa valeur chez les diabétiques.

Il existe deux autres épreuves basées jusqu'à un certain point sur l'étude de la fonction glycopexique du foie : l'épreuve au levulose et celle au dextrose.

L'épreuve au levulose : spécialement appliquée aux diabétiques par Gayet et Hallion, consiste à doser le sucre dans l'urine ou dans le sang après absorption d'une certaine quantité

par la bouche. Le pancréas ne jouerait aucun rôle dans le métabolisme de ce sucre. Par contre, les tissus périphériques le fixent ou le libèrent dans des proportions très variables. En outre, à la dose où il faut l'ingérer, le levulose est souvent mal toléré, il provoque vomissements et diarrhées d'où perte du sucre absorbé. Enfin la technique de dosage proposée par Snapper et Spoor est délicate et n'a d'ailleurs pas paru donner à ses auteurs des résultats très probants dans les insuffisances hépatiques ; ils ont plutôt appliqué leur méthode au diagnostic précoce de la gravidité.

Quant à *l'épreuve du double surmenage pancréatique* au dextrose de Hirschhorn et Selinger, elle a pour but de discriminer la participation du facteur pancréatique dans le déterminisme de l'hyperglycémie provoquée des hépatiques, donc l'inverse de ce que nous cherchons. D'ailleurs, elle est même très discutable pour le but qu'elle se propose, car elle est basée sur l'hypothèse, abandonnée aujourd'hui, du rôle exclusif de l'insuline dans le retour à la glycémie normale après l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée.

Au terme de cette longue digression, nous pensons avoir montré que les moyens dont nous disposons actuellement permettent seulement d'étudier le métabolisme des hydrates de carbone (ou ses troubles) dans son ensemble mais ne permettent pas d'étudier séparément la part du foie dans la viciation générale de la glycorégulation. Sans doute les études biochimiques utilisant les atomes marqués parviendront-elles à résoudre ce problème dans un proche avenir.

Pour nous, ne disposant pas de ces moyens, nous avons abordé le problème par une voie latérale : nous avons cherché si les diabétiques, pris dans leur ensemble, présentaient des signes d'insuffisance hépatique en dehors des troubles de la glycorégulation ou, si l'on préfère, des perturbations des autres fonctions hépatiques que la fonction glycopexique.

Cette manière de procéder laisse la place à une incertitude. Il pourrait exister chez le diabétique une altération isolée de la fonction glycopexique du foie sans altération des autres fonctions. A cette objection on peut répondre par deux arguments :

1° La notion d'asynergie du foie est loin d'être absolue. Il est exceptionnel qu'une seule fonction soit altérée bien qu'elles le soient quelquefois inégalement.

La notion de « fonction » tend d'ailleurs à faire place à la notion plus pragmatique « d'épreuve ». Et on cherche aujourd'hui beaucoup plus à apprécier la sensibilité ou la spécificité de ces épreuves qu'à savoir quelle est la fonction qu'elles interrogent.

2° Cette objection n'a de valeur que pour les cas négatifs, c'est-à-dire pour ceux où les épreuves de fonctionnement hépatique non basées sur la glycorégulation demeurent négatives. Chez ceux-ci subsiste la possibilité d'une insuffisance isolée de la glycopexie. Donc avec les moyens que nous employons nous ferons seulement des erreurs par défaut, c'est-à-dire que le nombre d'insuffisants hépatiques que nous relèverons parmi nos diabétiques ne peut-être qu'inférieur à la réalité.

Parmi les innombrables tests proposés pour apprécier la valeur fonctionnelle du foie, nous avons cherché ceux qui paraissaient les plus spécifiques de l'activité hépatique et qui semblaient le moins influencés par les perturbations humorales extra-hépatiques du diabète. Nous avons également été guidés par des considérations pratiques donnant la priorité à ceux dont nous avions la plus grande habitude et à ceux qui ne nécessitent pas des opérations trop nombreuses, trop délicates et trop compliquées pour être exemptes de gros risques d'erreurs.

Dans ces conditions, notre choix s'est porté sur la « batterie » d'épreuves suivantes : le thymol-test de Mac Lagan, l'épreuve de Gros au sublimé, la détermination du rapport d'estérification du cholestérol sanguin, le dosage de la prothrombinémie par la méthode de Quick. Nous avons également, à titre purement indicatif, dosé les protéïnes sériques par la méthode densimétrique de Van Slyke. [38]

Nous serons assez bref pour présenter ces épreuves, l'ayant déjà fait dans un travail antérieur. [6]

Pour *le thymol test « turbidity » de* Mac Lagan [20] nous avons employé la technique photométrique de Justin Besan-

çon, Fauvert et Barbier, mais en utilisant le photomètre de Meunier. Rappelons qu'avec cette technique les chiffres inférieurs à 50 peuvent être considérés comme normaux, ceux compris entre 50 et 100 comme légèrement anormaux. La grande pratique que nous avons de ce « test » nous permettait de juger de sa sensibilité et de sa spécificité. Bien que sa principale application consiste dans la différenciation entre ictères par rétention et ictères par hépatite, il nous paraît pouvoir être utilisé comme moyen d'exploration hépatique en dehors des ictères. Nous avons craint qu'il ne soit modifié par un taux anormal de lipides ou de protides sanguins. Mais nous croyons avoir écarté ce risque, par le dosage simultané de la cholestérolémie et de la protidémie.

La réaction de Gros [28], variante de celle de Takata-Ara au sublimé, à certainement moins de valeur, car moins spécifique. Nous l'avons cependant employée dans la plupart des cas, car notre expérience antérieure de cette réaction nous avait montré que ses résultats n'étaient pas toujours parallèles à ceux du thymol-test et que, même parfois, elle relayait ses défaillances — notamment dans les cirrhoses. — Rappelons que les chiffres normaux sont supérieurs à deux. Nous croyons personnellement que les chiffres compris entre 2 et 2,5, sans être positivement anormaux, doivent être considérés comme suspects.

La détermination du rapport cholestérol estérifié-cholestérol total paraît être une épreuve très fidèle du fonctionnement hépatique. Introduite en clinique par Thannhauser et Schaber en 1926 elle fut pratiquée en France par La Roche et Grigaud et D. Fauvert [9] dans sa thèse en montra tout l'intérêt. L'estérification du cholestérol paraît relever exclusivement de l'activité de la cellule hépatique. La chute de ce rapport qui est normalement compris entre 0,50 et 0,75, traduirait donc un abaissement de cette activité cellulaire. En outre, l'utilisation de cette épreuve avait pour nous l'intérêt de contrôler indirectement le taux de lipidémie qui est, dans l'ensemble, parallèle à celui de la cholestérolémie.

Le dosage de la prothrombinémie n'avait pour le sujet qui nous occupe qu'un intérêt secondaire car son abaissement ap-

précié par la détermination du « temps de Quick » n'est sensible que pour une insuffisance hépatique déjà importante. D'ailleurs nous avons été arrêtés très vite par le manque de tromboplastine.

On pourra s'étonner de ne trouver dans la série d'épreuves que nous avons employées aucun test d'élimination en particulier l'épreuve de l'hippuricurie provoquée ou l'épreuve à la quinine. L'explication en est simple : tous ces tests de même que celui de la galactosurie provoquée sont liés au transit de l'eau dans l'organisme, transit très perturbé chez les diabétiques. Ils étaient donc inapplicables à notre propos.

Enoncé des résultats bruts :

Nous avons pratiqué ces épreuves chez 100 diabétiques pris au hasard sans aucune discrimination d'âge, de sexe, d'ancienneté, de gravité. Pour chacun d'eux, nous avons relevé en outre une courte observation clinique notant les caractères essentiels de leur diabète, les complications et surtout l'état clinique de leur foie et de leurs voies biliaires. Pour chacun d'eux également nous avons établi le même jour que l'exploration fonctionnelle du foie, une courbe glycémique s'étalant sur sept heures et une courbe glycosurique s'étalant sur vingt-quatre heures.

Nous exposerons ci-dessous les 100 observations cliniques et biologiques ainsi recueillies et nous les analyserons ensuite pour en tirer des conclusions.

Les quatre chiffres de glycémie sont donnés en grammes par litre et ont été déterminés par la microméthode de Folin et Malmross.

Le taux de glycosurie est apprécié par la couleur de la réaction de Bénédict :

B = bleu = 0 gr. par litre.
V = vert = entre 0 et 10 gr. par litre.
J = jaune = quantité comprise entre 10 et 20 gr. par litre.
R = Rouge = plus de 20 gr. par litre.

Les résultats des épreuves d'exploration fonctionnelle du foie sont données dans l'ordre suivant :

Réaction de Mac Lagan, au photomètre de Meunier.

Réaction de Gros.

— Taux du cholestérol total dans le sérum sanguin en gr. par litre, dosé par la méthode de GRIGAUT.

— Rapport *Cholestérol estérifié-Cholestérol total,* le cholesrol estérifié étant dosé à la digitonine et exprimé en gr. par litre.

— Taux des protéines sériques, dosé par la méthode de VAN SLYKE et exprimé en gr. pour 1.000.

— Enfin exceptionnellement prothrombinémie exprimée en « temps de QUICK ».

OBSERVATION 1. — M. A..., 48 ans — diabète découvert en 1930 — obèse — examen clinique négatif — équilibré avec 50 unités d'Insulosan.
glycémies : 0,90 — 1,20 — 2 — 1,25.
épreuves hépatiques : M.L. 110 — G. 2,2 — Chol. tot. 1,98
Rapport esters/Chol. Tot. 0,67 — Protides 78 p. 1.000.

OBS. 2. — M. A..., 56 ans, diabétique depuis un an — obèse
exam. clin. négatif — régime seul
2,40-2,25-2,80-2,15 —
VVVV
25-?-1,43-0,73-79 p. 1.000.

OBS. 3. — M. A..., 52 ans — diabète découvert depuis 15 ans — obèse et gros mangeur — acétonurique — cliniquement R.A.S. — 20 unités Prot. Zn.
1,80 — 1,80 — 2,10 — 1,70
VJVJ — acétone +
12 — 3 — 2,44 — 0,73 — 70 p. 1.000.

OBS. 4. — M. B..., 51 ans — diab. depuis 1943 — cliniquement R.A.S.
20 unités ordinaire + 30 Prot. Zn.
1,80 — 1,80 — 2,10 — 1,70
VJVJ — acétone +
60 — 2,2 — ? — ? — 78 p. 1.000.

OBS. 5. — M. B..., 47 ans — diab. découvert en 1939 — obèse — cholécystite chronique — 40 Prot. Zn.
1 — 1,5 — 1,15 — 1
VVVV acétone : traces
65 — 3 — 2 — 0,60 — 75 p. 1.000.

OBS. 6. — Mme B..., 37 ans — diab. découvert en 1945 — R.A.S.
20 Prot. Zn.
1,30 — 1,50 — 1 — 0,90
BBBB
40 — 2,3 — 1,45 — 0,58 — 60 p. 1.000 21" (temps de Quick).

OBS. 7. — Mme B..., 57 ans — diabétique depuis 8 ans — rétinite — T. A. 17-9 — constipation et diarrhée — 20 Prot. Zn.
1,80 — 2,80 — 1,80 — 0,95
BBBBB
35 — ? 2.29 — 0,78 — 75 p. 1.000.

Obs. 8. — Mme B..., 48 ans — début 1942 — obèse — R.A.S.
10 end + 20 Prot. Zn
1,80 — 2,80 — 2,70 — 2,70
JvvJ
1,80 — 1,5 — 2,90 — 0,51 — 77 p. 1.000 — 22" (temps de Quick).

Obs. 9. — Mme de la B..., 42 ans — début 1936 — obèse — R.A.S.
10 End. + 20 Prot. ZN
2,70 — 1,80 — 1,90 — 1,80
JJVB acétone +
45 — 3 — 2 — 0,70 — 78 p. 1.000.

Obs. 10. — M. B..., 65 ans — début 1929 — obèse et gros mangeur — rétinite, albuminurie, polynévrite — 30 Prot. ZN
1,90 — 2,20 — 1,90-2
VJBV
30 — ? — 2,3 — 0,30 — 70 p. 1.000.

Obs. 11. — Mme B..., 49 ans — découvert en 1942 — R.A.S.
10 End. + 20 Prot. Zn.
2,50 — 2,30 — 2,50 — 2,40
JJBB
0 — 2,5 — ? — ? — 72 p. 1.000.

Obs. 12. — Mme B..., 31 ans — récent — R.A.S. — 10 End. + 10 Pz
2,40 — 1,20 — 2,40 —1,80
VJJV — acétone : traces
10 — 3 — 1,59 — 0,50.

Obs. 13. — Mme B..., 21 ans — début 1939 — relève de coma diabétique.
50 Pz + 20 Endopancrine
0,75 — 1,80 — 1,90 — 2
BVVJ acétone +
40 — 3 — 2,6 — 0,42 — 75 p. 1.000.

Obs. 14. — Mme B..., 43 ans — début 1934 — cliniquement R.A.S.
20 unités de Prot. Zn
1,40 — 1 — 2 — 1,80
sucre : traces — pas d'acétone
35 — 1,7 — ? — ? — 83 p. 1.000

Obs. 15. — Mme B..., 50 ans — début 1945 — cliniquement R.A.S.
insuline : 10 End. + 20 Prot. Zn
1,80 — 1,70 — 2,10 — 1,90
VVBB — acétone +
30 — 3 — 2,92 — 0,64 — 75 p. 1.000.

Obs. 16. — M. C..., 17 ans — début en 1944 — diabète juvénile consomptif à son début, actuellement bien équilibré — foie normal
insuline : 30 Prot. Zn + 20 End.
1,70 — 1,70 — 2,10 — 1,90
VRRR — pas d'acetone
55 — 3 — ? — ? — 82 p. 1.000.

Obs. 17. — M. C..., 44 ans — début 1946 — cliniquement R.A.S.
équilibré par le régime seul
1,30 — 2,10 — 2 — 1,20
VVVV
80 — 2,7 — 3,75 — 0,51 — — 79 p. 1.000.

Obs. 18. — Mme C..., 57 ans — début depuis 2 mois par hémorragie rétinienne. Obésité. Non équilibré avec 20 unités de Prot. Zn
2,30 — 3,10 — 3,20 — 2,90
JJJJ
50 — 3 — 3,8 — 0,26 — 82 p. 1.000.

Obs. 19. — Mlle C..., 37 ans — diabète découvert en 1947 — amaigrissement — goître exophtalmique — métabolisme bosal + 23 p. 100.
1,20 — 2,10 — 2,20 — 1,90
VJV
100 — ? — 3,3 — 0,60 — 75 p. 1.000.

Obs. 20. — M. C..., 52 ans — découverte récente — obèse — R.A.S.
reçoit 40 unités d'Insolusan
RJR acetone +
15 — 2,9 — 2,1 — 0,47 — 75 p. 1.000.

Obs. 21. — M. C..., 52 ans — d. découvert en 1948 — foie cliniq. normal
reçoit 20 End. + 30 Prot. Zn
VJVJ
25 — 3 — 2 — 0,60 — 75 p. 1.000.

Obs. 22. — Mme C..., 47 ans — stase cœcale avec réaction vésiculaire
reçoit 30 unités de Prot. Zn
JJJ
48 — 2,8 — ? — ? — 77 p. 1.000.

Obs. 23. — M. C...., 30 ans — d. découv. 1948 — cliniquement RAS.
reçoit 10 End. + Prot. Zn
1,70 — 1,50 — 2 — 2,10
JRRJ acetone +
58 — 3 — 1,60 — 0,60 — 76 p. 1.000.

Obs. 24. — Mme C..., 66 ans — d. découvert en 1928 — artérite et rétinopathie.
reçoit 10 End. et 10 Prot. Zn
1,70 — 0,75 — 1,05 — 1,90
VVBB
40 — 2,5 — 1,45 — 0,60 — 73 p. 1.000.

Obs. 25. — Mme C..., 72 ans — diabétique depuis au moins 15 ans
rétinite, cataracte, TA : 19-10 — reçoit 20 Prot. Zn
1,90 — 2,20 — 1,90 — 2
VJJV
50 — ? — 2,5 — 0,60 — 75 p. 1.000.

Obs. 26. — Mme C..., 37 ans — début 1946 — obèse — R.A.S.
reçoit 30 Prot. Zn + 30 End.
VBBV
40 — 2,5 — 2,14 — 0,78 — 82 p. 1.000.

Obs. 27. — Mme D..., 64 ans — début 1948 — gangrène membre inférieur
rétinite — amaigrissement sans acetonurie — albuminurie ++ 30 End.
2,60 — 1,85 — 1,90
JVVJ
60 — 1,5 — 2,2 — 0,55 — 78 p. 1.000.

Obs. 28. — Mme D..., 59 ans — diabétique depuis 1948 — coliques hépatiques répétées, subictère, intolérance aux œufs et aux graisses — lithiase probable — gros foie douloureux — T.A. 13-10 — azotémie : 0,67 — reçoit 40 unités d'Endopancrine
3,20 — 2,60
RJR — acetone +
65 — 1,7 — 2,68 — 0,63 — 63 p. 1.000.

Obs. 29. — Mme D..., 54 ans — diab. depuis 1942 — cliniquement R.A.S. traitée seulement par le régime de restriction qualitative
2,20 — 2,30 — 2,70 — 2,70
JJJJ
70 — 2 — 3,58 — 0,59 — 72 p. 1.000.

Obs. 30. — Mme D..., 57 ans — début 1949 — cliniquement R.A.S.
2,40 — 2,20 — 2,80 — 2,70
RRRJ acetone +
110 — 2,5 — 1,10 — 2,54 — 86 p. 1.000.

Obs. 31. — Mme D..., 66 ans — début 1926 — mal soignée — rétinite — artérite — T. A. 18-10 — reçoit 10 Prot. Zn + 10 End.
2 — 1,5 — 1,90 — 2
VVJJ
10 — 2,5 — 2,46 — 0.54 72 p. 1.000.

Obs. 32. — M. D..., 42 ans — obèse et éthylique — traité par régime seul.
1, — 0,95 — 1,25 — 1,05
BBBBB
130 — 1,8 — 1,70 — 0,64 67 p. 1.000.

Obs. 33. — Mme D..., 67 ans — début 1946 — rétinite — albuminurie traitée par régime seul.
1,95 — 1,80 — 1,70 — 1,35
VVVV
15 — 2,8 — 2,60 — 0,41 — 75 p. 1.000.

Obs. 34. — M. E..., 18 ans — diabétique depuis 3 mois — diabète juvénile acidosique — foie cliniquement normal
traité par 20 unités d'Endopancrine + 20 unités de Prot. Zn
1,70 — 1,50 — 2 — 2,20
JJRR acetone +
58 — 3 — 1,60 — 0,60 — 76 p. 1.000.

Obs. 35. — M. F..., 30 ans — début 1943 — tuberculeux pulmonaire anorexique — intolérance aux œufs et aux graisses
reçoit 110 End.
3,25 — 2,50
JVBB acetone +
70 — 2,5 — ? — ? — 71 p. 1.000.

Obs. 36. — Mme F..., 62 ans — début 1948 — céphalées — rhumatismes T.A. 17-10 — suit son régime très approximativement
2,20 — 2 — 2 — 2
BVBB
80 — 2,5 — 3,75 — 0,26 — 86 p. 1.000.

Obs. 37. — Mme F..., 52 ans — diabète découvret en 1937 — acidosique instabilité glycémique — impossible à équilibrer
2,5 — 2,5 — 2,6 — 2,5
JVJJ
90 — 3 — 0,95 — 0,52 — ?

Obs. 38. — Mme G..., 49 ans — début 1949 — cliniquement R.A.S. traitée par 20 Insolusan
1,50 — 2,10 — 2 — 2,50
VJVV
10 — 3 — 1,87 — 0,58 — 79 p. 1.000.

Obs. 39. — Mme G..., 27 ans — début 1949 — obèse — intolérance aux œufs — pesanteurs post-prandiales — 45 End.
2,25 — 1,70
VVVV
48 — 2,8 — 2,56 — 0,52 — 77 p. 1.000.

Obs. 40. — M. G..., 66 ans — début 1939 — glycosurie intermittente équilibre par régime seul
1,45 — 1,40 — 1,80 — 1,36
BBBBB
30 — 2,5 — ? — ? — 71 p. 1.000.

Obs. 41. — M. G..., 35 ans — début 1945 — amaigrissement — acidose foie cliniquement normal — traité par 30 End. + 30 Prot. Zn.
2,40 — 2,60 — 2,90 — 2,60
RRJR acetone +
95 — 2 — 1,45 — 0,65 — 71 p. 1.000 — 22" (temps de Quick).

Obs. 42. — M. de G..., 61 ans — début 1945 — obèse — foie normal reçoit 20 Prot. Zn
1,70 — 1,70 — 1,80 — 1,30
BVVVV
15 — ? — 2,6 — 0,35 — 70 p. 1.000.

Obs. 43. — M. G..., 52 ans — diabète bronzé avec gros foie — 20 Pz
2 — 2,20 — 2,70 — 2,20
VVVV
65 — 2,5 — 2,99 — 0,46 — 75 p. 1.000.

Obs. 44. — Mme G..., 45 ans — début 1949 — obèse — foie normal traitée par 20 Insolusan
1,80 — 1,95 — 1,85 — 1,70
VVVV
40 — 2,8 — 2,7 — 0,55 — 74 p. 1.000.

Obs. 45. — M. H..., 14 ans — début 1945 — relève de coma diabétique reçoit 30 Prot. Zn + 20 End.
2,60 — 2,10 — 2,30 — 2,60
RRRR
45 — 3 — 1,60 — 0,59 — 67 p. 1.000.

Obs. 46. — Mme I..., 52 ans — début 1937 — obèse — rétinite traitée par 30 Insolusan
2,40 — 2,80 — 2,80 — 2,70
JJRR
25 — 2,7 — 3 — 0,32 — 75 p. 1.000.

Obs. 47. — Mme J..., 44 ans — début 1936 — obèse — enceinte de 5 mois reçoit 80 End. + 20 Prot. Zn
1 — 1,15 — 1,10 — 0,85
VVVV
125 — 3 — ? — ? — 75 p. 1.000.

Obs. 48. — M. J..., 42 ans — début 1947 — T.A. 17-10 — examen négatif se traite irrégulièrement par 20 unités de Prot. Zn
3,10 — 2,50 — 2,80 — 2,70
VJJV
0 — 3 — 3,1 — 0,42 — 78 p. 1.000.

Obs. 49. — M. L..., 43 ans — diabétique depuis 9 ans — polynévrite reçoit 20 Prot. Zn + 20 End.
2,40 — 2,90 — 3 — 2,20
VJRV
15 — 3 — 1,60 — 0,59 — 69 p. 1.000.

Obs. 50. — M. L..., 52 ans — début 1936 — ancien obèse — T.A. 15-8 reçoit 40 unités d'insuline Prot. Zn
2,20 — 2 — 2,20 — 1,80
VJRV
15 — 3 — 1,60 — 0,59 — 69 p. 1.000.

Obs. 50. — M. L..., 52 ans — début 1936 — ancien obèse — T.A. 15-8 reçoit 40 unités d'insuline Prot. Zn
2,20 — 2 — 2,20 — 1,80
10 — 1,8 — 1,55 — 0,70 — 72 p. 1.000.
VVV acetone +

Obs. 51. — M. L..., 36 ans — troubles dyspeptiques — foie normal Paradiabète — équilibré par le régime seul.
0.85 — 0,80 — 1,5 — 0,85
BBVB
26 — 1,7 — 1,15 — 0,52 — ?

Obs. 52. — Mme L..., 21 ans — début depuis 18 mois — amaigrissement sans acétonurie — reçoit 60 unités d'endopancrine.
2 — 1,70 — 1,90 — 2
VVVV
34 — 2,7 — 2,20 — 0,70 — 77 p. 1.000.

Obs. 53. — M. L..., 40 ans — diabétique depuis 1937 — diabète rénal
1 — 0,90 — 1,05 — 0,95
VVVV
40 — 4 — 3 — 1,45 — ? — ?

Obs. 54. — Mme L..., 52 ans — début 1948 — obèse — cholécystique chronique — reçoit 20 unités d'Endopancrine plus 10 Prot. Zn
2,60 — 2,40
JVVJ
60 — 2,3 — 2,1 — 0,33 — 76 p. 1.000.

Obs. 55. — Mme M..., 61 ans — diabète ancien — rétinite — T.A. 21-10 foie cliniquement normal — équilibrée par régime seul
1,20 — 1 — 1,10 — 1,45
BBBB
42 — 2,5 — 1,7 — 0,54 78 p. 1.000.

Obs. 56. — Mme M..., 62 ans — début 1945 — obèse — dyspeptique
T.A. 17-8 — foie cliniquement normal — traitée par régime seul
1,80 — 2,20 — 1,80 — 1,70
BBVV
85 — 2,3 — 1,40 — 0,50 — 78 p. 1.000 — 23",5.

Obs. 57. — Mme M..., 52 ans — début 1948 — obèse — cholécystite chronique et colite — traitée par régime seul
2,30 — 2,60 — 3 — 2,60
JJJJ
75 — ? — ? — ? — 80 p. 1.000.

Obs. 58. — M. M..., 40 ans — début 1949 — diabète léger — équilibré par régime seul
1,30 — 1,30 — 1,20 — 1
VBBB
40 — ? — 2,3 — 0,6 — 86 p. 1.000.

Obs. 59. — Mme M..., 51 ans — obèse — intolérance pour les œufs et le lait — foie cliniquement normal — traitée par régime seul
1,45 — 1,70 — 1,70 — 1,30
VBVV
50 — 1,5 — 1,10 — 0,63 — ?

Obs. 60. — M. M..., 56 ans — début 1941 — obèse — T.A. 19-10 régime de restriction qualitative
1,95 — 1,90 — 2,40 — 2
VVVV
30 — 2,5 — 2,55 — 0,89 — 75 p. 1.000.

Obs. 61. — Mme M..., 61 ans — découvert il y a 18 ans — rétinite — T.A. 18-10 — colite chronique et cholécystite
2 — 1,95 — 2,80 — 2,70
VVRR
40 — 2,8 — ? — ? — 75 p. 1.000.

Obs. 62. — Mlle M..., 17 ans — début octobre 1948 — diabète juvénile acidosique — foie cliniquement normal — reçoit 60 Insolusan
2,30 — 1,90 — 1,90 — 1,90
JVVV
60 — 3 — 2 — 0,52 — 72 p. 1.000.

Obs. 63. — M. M..., 36 ans — début 1948 — foie cliniquement normal reçoit 30 Prot. Zn
0,80 — 0,60 — 0,80 — 0,75
BBBB
23 — 3 — 1,85 — 0,52 — ?

Obs. 64. — M. M..., 40 ans — découvert il y a 3 ans — dysenterie amibienne
2,40 — 2,80
RRBV
23 — 2,5 — 2,37 — 0,74 — 67 p. 1.000.

Obs. 65. — Mme M..., 25 ans — découvert en 1943 — amaigrissement et coma au début — plusieurs grossesses — reçoit 20 Prot. Zn
1,90 — 2 — 1,95 — 0,75
JRJJ acétone +
32 — 3 — ? — ? — 79 p. 1.000.

Obs. 66 — Mme M..., 58 ans — début il y a 15 ans — non traitée — gangrène orteils — glaucome — foie cliniquement normal
1,76 — 1,80 — 1,60
VJVV
65 — 2,5 — 3,75 — 0,34 — 70 p. 1.000.

Obs. 67. — M. P..., 68 ans — début 1949 — obèse — foie cliniquement normal — traité par 30 Prot. Zn
2,80 — 2,70 — 2,70 — 2,60
JJJJ
70 — 3 — 1,95 — 0,50 — 78 p. 1.000.

Obs. 68. — M. P..., 16 ans — début 1946 — diabète juvénile consomptif acidosique — reçoit 50 Prot. Zn plus 50 Endopancrine
2 — 2,70 — 2,70 — 2,40
JVRJ acétone ++
200 — 3 — 1,35 — 0,22 — ?

Obs. 69. — Mme P..., 23 ans — début 1941 — amaigrissement — nécessite 80 Prot. Zn plus 30 Endopancrine
1,60 — 0,50 — 0,65 — 0,50
BVBB
15 — 2,3 — ? — ? — 52 p. 1.000.

Obs. 70. — Mme P..., 56 ans — début 1937 — pré-coma en mars 1945 — rétinite — reçoit 20 Prot. Zn plus 10 Endopancrine
2 — 1,80 — 2,50 — 2,40
BVVB
60 — 2,5 — 3 — 0,29 — 87 p. 1.000.

Obs. 71. — M. R..., 44 ans — début 1942 — foie cliniquement normal — diabète léger — équilibré par régime seul
1,60 — 1,10 — 1,60 — 1,80
VVBB
24 — 3 — 1,55 — 0,56 — 71 p. 1.000.

Obs. 72. — M. R..., 57 ans — début 1934 — éthylique — rétinite
T.A. 20-10 — polynévrite — 20 Prot. Zn plus 20 Endopancrine
15 — ? — 2,1 — 0,71 — 70 p. 1.000.

Obs. 73. — M. R..., 16 ans — début 1945 — retard développement — acidose — reçoit 50 Insulosan
1,50 — 1 — 1,80 — 2,30
VVVV
27 — 2,7 — 2,23 — 0,64 — 72 p. 1.000.

Obs. 74. — M. R...., 73 ans — diabète ancien — rétinite — T.A. 19-11
1,90 — 2,60 — 2,90 — 2,60
JJJJ
165 — 2,3 — 3 — 0,42 — 84 p. 1.000.

Obs. 75. — Mme R..., 60 ans — diabétique depuis 20 ans — obèse
T.A. 19-10 — 15 unités d'insuline Novo
2,30 — 2,20 — 2,40 — 2
JJJJ
85 — 2,3 — 2,95 — 0,61 — 76 p. 1.000.

Obs. 76. — M. R..., 70 ans — début 1936 — sclérose cérébrale — foie cliniquement normal — équilibré par le régime seul
1,25 — 0,85 — 1,90 — 0.90
VVBB
38 — 2,2 — 1,30 — 0,62 — 79 p. 1.000.

Obs. 77. — M. R..., 44 ans — début 1930 — syndrome colo-vésiculaire reçoit 20 Prot. Zn plus 10 Endopancrine
1,10 — 0,85 — 1,90 0,85
VVVV
80 — 1,8 — ? — ? — 67 p. 1.000.

Obs. 78. — Mme S..., 73 ans — diabète découvert récemment à l'occasion d'un ictus
2,40 — 2,20 — 1,80 — 2,10
JVJJ
45 — 3 — 1,88 — 0,53 — 75 p. 1.000.

Obs. 79. — Mme S..., 62 ans — début 1944 — foie normal — traitée par régime seul
1,60 — 1,60 — 1,90 — 1,95
BVVV
45 — ? — 2,5 — 0,40 — 73 p. 1.000.

Obs. 80. — M. S..., 62 ans — découvert en 1941 — obèse — albuminurie traité par 20 Prot. Zn
1,35 — 1,55 — 2,20 — 1,50
BBBB
10 — 2,50 — 3,45 — 0,86 — 75 p. 1.000.

Obs. 81. — Mme S..., 49 ans — début 1948 — cholécystite chronique lithiasique — traitée par 20 Prot. Zn
2,10 — 2,60 — 2,10 — 2,10
VVVV
50 — 1,8 — 1,95 — 0,55 — 74 p. 1.000 — 22",5.

Obs. 82. — M. S..., 57 ans — début 1947 — amaigrissement sans acidose traité par 20 Prot. Zn
2,30 — 2,60 — 2,80 — 2,30
JJJJ
7 — 3 — 2,65 — 0,56 — 80 p. 1.000.

Obs. 83. — Mlle S..., 22 ans — début 1940 — jamais d'acidose — foie cliniquement normal — 30 Prot. Zn plus 10 Endopancrine
0,90 — 1,10 — 1,60 — 1,05
JJJB
8 — 3 — 1,40 — 0,71 — 70 p. 1.000.

Obs. 84. — M. S..., 53 ans — début 1931 — urticaire — névrite — artérite — T.A. 18-9 — traité par régime seul
1,20 — 1,80 — 2 — 1,90
VJJJ
28 — 2,7 — 1,81 — 0,40 — 70 p. 1.000.

Obs. 85. — M. S..., 61 ans — découvert en 1944 — obèse
2 — 2,30 — 1,40 — 2,10
JJJJ
85 — ? — 1,76 — 0,79 — 79 p. 1.000.

Obs. 86. — Mme S..., 55 ans — depuis 1946 — cliniquement R.A.S.
1,60 — 1,60 — 2,50 — 2,20
VJJJ
62 — 1,6 — ? — ? — 59 p. 1.000.

Obs. 87. — M. S..., 42 ans — début 1933 — gros foie douloureux reçoit 20 Prot. Zn plus 20 Endopancrine
2,40 — 1,80 — 2,90 — 2,40
JJJJ
70 — 2,50 — 1,90 — 0,63 — 75 p. 1.000.

Obs. 88. — M. S..., 66 ans — découvert il y a un mois — T.A. 20-11 examen négatif — traité par régime seul
0,90 — 1,05 — 1,30 — 1,05
BBBB
30 — 3 — 2,16 — 0,55 — 70 p. 1.000.

Obs. 89. — Mme T..., 68 ans — diabétique depuis 15 ans — pleurésie cancéreuse secondaire — impossible à équilibrer actuellement.
2,10 — 1,80 — 2,10 — 1,80
VVVV
25 — 2,5 — 1,96 — 0,42 — 75 p. 1.000.

Obs. 90. — Mme T..., 48 ans — début 1948 — amaigrissement 14 kg. acidose — reçoit 10 Prot. Zn plus 10 Endopancrine
2,20 — 2,40 — 2,50 — 2,60
RRVV
110 — ? — 2,42 — 0,67 — 73 p. 1.000.

Obs. 91. — M. T..., 54 ans — début 1931 — rétinite — foie cliniquement normal — traité par le régime
2,30 — 2,60 — 2,90 — 2,90
JJJJ
16 — ? — 1,43 — 0,73 — 79 p. 1.000.

Obs. 92. — M. T..., 63 ans — début 1948 — obèse — foie cliniquement normal — traité par 20 Insulosan
1,90 — 2,40 — 2,60 — 2,50
VJRR
10 — 2,8 — 1,36 — 0,40 — 75 p. 1.000.

Obs. 93. — M. T..., 43 ans — début 1949 — amaigrissement — acidose foie cliniquement normal — 60 Insolusan
2,20 — 2,60 — 2,40 — 2,30
JJRR acétone +++
Sérum sanguin lactéscent 190 — ? — ? — ? — 65 p. 1.000.

Obs. 94. — M. T..., 44 ans — début 1948 — obèse — équilibré par le régime seul
1,35 — 1,70 — 1,50 — 1,25
BBBB
25 — 2,5 — ? — ? — ?

Obs. 95. — M. T..., 16 ans, diabétique depuis 3 ans — consomptif acédosique — foie cliniquement normal — reçoit 10 Prot. Zn plus 5 Endopancrine
2,60 — 2,70 — 2,70 — 2,60
RRRR acétone +++
48 — 3 — 1,65 — 0,42 — 75 p. 1.000.

Obs. 96. — M. V..., 56 ans — début 1924 — rétinite — azotémie 0,53 — T.A. 18-10 — albuminurie — cholécystite lithiasique — reçoit 20 Prot. Zn
0,95 — 1,50 — 1,80 — 1,70
BBBB
90 — 3 — 2 — 0,65 — 82 p. 1.000.

Obs. 97. — Mme V..., 45 ans — découverte en 1931 — rétinite — polynévrite — reçoit 20 Prot. Zn plus 20 Endopancrine
1,95 — 2 — 1,80 — 2,20
VVVV acétone +++
22 — 1,80 — 2,65 — 0,30 — 68 p. 1.000.

Obs. 98. — Mme V..., 41 ans — début récent — obèse — intolérance aux œufs et aux graisses
2,30 — 2,15 — 2,40 — 2,10
RRRR
23 — 3 — ? — ? — 79 p. 1.000.

Obs. 99. — M. V..., 18 ans — diabète juvénile mais non consomptif sans acidose — reçoit 20 Insulosan
1,90 — 1,60 — 2,30 — 1,90
VVVV
13 —2,5 — 2,26 — 0,47 — 70 p. 1.0000.

Obs. 100. — Mme G..., 71 ans — diabète gras — non traité depuis l'âge de 40 ans — gangrène des membres inférieurs — rétinite — cataracte — cholécystite — 70 Endopancrine
3 — 2,7 — 2,40 — 2,85
JJVJ
300 — 1,5 — 1,83 — 0,43 — 70 p. 1.000.

Analyse des résultats :

La relation de ces observations et de ces mesures ne revêt une signification et une utilité que par leur analyse et leur classification.

Nous avons effectué cette classification sous trois chefs successifs :

1° tout d'abord *en partant des résultats des épreuves biologiques* et en cherchant à quel type de diabète correspondait chaque catégorie de résultats ;

2° ensuite en partant *des divers symptômes* et en cherchant les résultats des épreuves pour chacun d'entre eux ;

3° en partant des *divers types cliniques de diabète*.

Première classification

Sur les 100 diabétiques examinés :

Chez 46 *toutes les épreuves hépatiques ont été normales.*

Dans ce groupe nous relevons :

1° 23 diabètes légers bien équilibrés par un régime ou de petites doses d'insuline (parmi eux on relève quatre obèses et quatre diabètes compliqués de rétinite ou d'artérite).

2° 11 diabètes avec acétonurie parmi lesquels :

— trois ont une glycémie constamment au-dessus de 2 gr.

— six ont une glycémie qui dépasse 2 gr. seulement à certains moments de la journée.

— deux gardent une glycémie constamment au-dessous de 2 gr..

3° 12 diabètes sans acétonurie mais avec une hyperglycémie constamment comprise entre 2 et 3 gr. (parmi eux 3 obèses et 5 rétinites ou artérites).

Chez 54, *une épreuve hépatique au moins était anormale.*

Parmi eux nous avons relevé :

1° 42 *malades qui avaient chacun un seul résultat pathologique :*

— 6 ont un thymol-test supérieur à 100.

— 21 un thymol compris entre 50 et 100.

— 4 une réaction de Gros inférieure à 2.

— 11 un rapport d'estérification inférieur à 0,50.

2° 12 *avaient chacun plusieurs résultats pathologiques :*

— 4 un thymol supérieur à 100 et une réaction de Gros inférieure à 2.

— 7 ont un thymol supérieur à 50 et une estérification inférieure à 0,50.

— 1 possède une réaction de Gros inférieure à 2 et une estérification = 0,30.

Si nous détaillons les 54 cas qui ont au moins chacun une épreuve anormale, nous trouvons ce qui suit :

1° *parmi les six diabétiques qui ont seulement un thymol supérieur à* 100. Nous relevons :

— 3 diabètes avec dénutrition et acidose grave et non équilibrés.

— 1 diabète sans dénutrition et ancien.

— 2 diabètes dans des circonstances spéciales (une maladie de Basedow et une grossesse).

2° *parmi les* 21 *diabétiques qui ont seulement un thymol compris entre* 50 *et* 100, *nous relevons :*

— 9 acétonuriques.

— 4 hépato-vésiculaires, cholecystite chronique ou gros foie sans cirrhose nette.

— 5 obèses.

— 9 hyperglycémiques constamment au-dessus de 2 gr.

— 6 sujets diabétiques depuis plus de 10 ans.

— 3 diabétiques bien équilibrés non obèses non acidosiques sans aucun signe digestif.

3° *parmi les* 4 *diabétiques qui ont une réaction de Gros inférieur à* 2, nous relevons :

— 1 diabète acidosique avec grosse acétonurie.

— 1 cholecystite chronique lithiasique et hyperglycémique.

— 1 obèse avec intolérance aux œufs et aux graisses.

— 1 diabète léger avec seulement des troubles dyspeptiques.

4° *parmi les* 11 *diabétiques qui ont un rapport d'estérification du cholestérol inférieur à* 0,50, nous relevons :

— 3 acétonuriques dont : 2 juvéniles et 1 sénile.
1 obèse et 3 maigres.
2 déséquilibrés et 1 hyperglycémique.

— 1 cancer de la plèvre.

— 3 hyperglycémies simples.

— 4 obèses dont 3 hyperglycémiques.

5° *parmi les* 12 *diabétiques qui ont plusieurs épreuves anormales,* nous trouvons :

— 5 ont des signes hépato-vésiculaires nets (un diabète bronzé, un éthylique, une lithiase avec gros foie douloureux, subictère, deux cholecystites chroniques).

— 3 sont obèses.

— 3 sont acétonuriques.

— 8 ont une glycémie constamment au-dessus de 2 gr.

— 5 sont diabétiques depuis plus de 10 ans.

Si nous détaillons encore ce groupe nous découvrons :

— 5 diabétiques qui ont un thymol et un Gros pathologiques. Ce sont un acidosique, un gros foie douloureux lithiasique, un diabète négligé avec forte hyperglycémie, cholecystite et artérite, un obèse hyperglycémique, un éthylique avéré.

— 6 diabétiques ont un thymol et une estérification pathologiques. Il s'agit d'un diabète bronzé, de trois diabètes importants non équilibrés et de deux diabètes anciens compliqués d'artérite.

— 1 diabétique a un Gros et une estérification anormaux. Il s'agit d'un diabète acidosique non équilibré.

Deuxième classification
(*d'après les symptômes*)

Parmi ces 100 diabétiques étudiés, il y avait :

30 *diabètes acidosiques.*

Parmi ceux-ci nous relevons :

11 cas dans lesquels toutes les épreuves fonctionnelles étaient normales ;

19 cas dans lesquels une au moins de ces épreuves était altérée.

— 3 cas avec thymol supérieur à 100.

— 9 cas avec thymol compris entre 50 et 100.

—1 Gros inférieur à 2.

— 3 rapportsd'estérification inférieurs à 0,50.

— 3 cas où plusieurs épreuves étaient anormales.

36 *diabètes mal équilibrés* (*sans acidose mais avec glycémie toujours supérieure à 2 gr.*) :

12 cas où toutes les épreuves étaient normales.

24 cas où une au moins des épreuves était anormale.

— 9 thymols entre 50 et 100.

— 1 Gros inférieur à 2.

— 6 rapports d'estérification inférieurs à 0,50.

— 8 cas où plusieurs épreuves étaient anormales.
24 *diabètes avec obésité :*
11 cas où toutes les épreuves étaient normales.
13 cas où une au moins des épreuves était anormale.
—5 thymols entre 50 et 100.
— 1 Gros inférieur à 2.
— 4 rapports d'estérification inférieurs à 0,50.
— 3 cas où plusieurs épreuves étaient anormales.
28 *diabètes datant de plus de* 10 *ans :*
9 cas où toutes les épreuves étaient normales.
19 cas où une au moins des épreuves était anormale.
— 2 cas avec thymol supérieur à 100.
— 6 cas avec thymol entre 50 et 100.
— 1 Gros inférieur à 2.
— 5 rapports d'estérification inférieurs à 0,50.
— 5 cas où plusieurs épreuves étaient anormales.
18 *diabètes avec signes cliniques hépato-vésiculaires :*
5 cas où toutes les épreuves étaient normales.
13 cas où une au moins des épreuves était anormale.
— 7 cas avec thymol supérieur à 50.
— 2 Gros inférieurs à 2.
4 cas où plusieurs épreuves étaient anormales.
— 82 *diabètes sans signes hépato-vésiculaire.*
41 cas où toutes les épreuves étaient normales.
41 cas où une au moins des épreuves était anormale.
— 6 cas avec thymol supérieur à 100.
— 16 cas avec thymol supérieur à 50.
— 2 Gros inférieurs à 2.
— 11 rapports d'estérification inférieurs à 0,50.
— 6 cas dans lesquels plusieurs épreuves étaient anormales.

Troisième classification

(d'après les types de diabètes)

Toujours sur les 100 malades examinés, il y avait :

Diabètes « consomptifs ».

1° 34 *diabètes « consomptifs » dont* 31 *avec acidose actuelle* ou récente, dénutrition nécessitant des doses assez importantes d'insuline.

Dans ce groupe, 14 avaient des résultats tous normaux et 20 au moins un résultat anormal. Les trois diabètes juvéniles sans acidose avaient tous des résultats normaux.

Diabètes sans dénutrition.

2° 66 *diabètes sans dénutrition* dont :

— 31 avec *hyperglycémie* a peu près constamment au-dessus de 2 gr., donc mal équilibrés :

10 ont des épreuves normales.

21 ont au moins une épreuve anormale.

— 12 sont équilibrés au point de vue glycémie mais ont un *diabète compliqué*, le plus souvent d'artérite.

6 ont des épreuves normales.

6 ont au moins une épreuve anormale.

— 23 sont *équilibrés au point de vue glycémie et n'ont pas de complication.*

17 ont toutes leurs épreuves normales.

6 ont au moins une épreuve anormale.

Tels sont les résultats que nous avons obtenus, analysés et classés.

Ils demandent à être discutés dans leur ensemble et à être comparés aux résultats cliniques. Ce sera l'objet d'un chapitre spécial. Nous nous contenterons ici de signaler quelques causes d'erreurs possibles :

1° Les épreuves sérologiques pourraient être troublées par une lipémie ou une protidémie élevées. En réalité nous n'avons trouvé aucun parallélisme entre les chiffres des épreuves de Gros ou de Mac Lagan d'une part et le taux de cholestérol total ou de protides sanguins d'autre part.

2° Nous n'avons pas une certitude absolue sur la spécificité rigoureuse de toutes nos épreuves. Elles sont beaucoup plus empiriques que théoriques et il n'est pas assuré que toutes explorent exclusivement l'activité cellulaire hépatique.

Cependant les résultats que nous avons eus en les utilisant hors du diabète nous permettent de penser que cette cause d'erreur n'est pas telle qu'elle entâche nos résultats d'une grave inexactitude.

3° Comme nous l'avons déjà signalé, ces épreuves n'explorent pas la fonction glycopexique du foie, celle qui, précisément, serait la plus intéressante à étudier pour le sujet qui nous occupe.

Nous nous sommes suffisamment expliqués sur ce point pour n'avoir pas à y revenir en détail.

4° Ces épreuves peuvent être altérées par des affections intercurrentes plus ou moins indépendantes du diabète. Rappelons que le thymol-test reste perturbé de longs mois après la guérison d'une hépatite infectieuse. Certains de nos diabétiques peuvent avoir présenté une forme anictérique de cette affection ou même un ictère oublié dans les mois qui précèdent notre examen.

Remarquons aussi que les diabétiques sont assez facilement éthyliques et qu'une cirrhose alcoolique à son début peut perturber les épreuves avant de se manifester par des signes cliniques nets.

Les diabétiques sont quelquefois aussi des lithiasiques ignorés et nous avons remarqué que chez les lithiasiques le thymol test était assez souvent légèrement augmenté.

Nous nous contenterons ici de ces quelques remarques d'ordre purement technique.

Nous discuterons dans le chapitre suivant la signification générale que l'on doit accorder aux anomalies hépatiques cliniques ou biologiques chez les diabétiques.

CHAPITRE III

DISCUSSION ET INTERPRETATION DES RESULTATS

Le simple énoncé, même analytique, de ces résultats laisse la place à beaucoup d'incertitude.

Nous pensons que les chiffres que nous avons relevés et les faits que nous avons observés ont en eux-même beaucoup plus de valeur que les interprétations forcément incertaines que nous en pourrions donner. Aussi, ces interprétations se borneront-elles à un certain nombre de remarques.

I. — COMPARAISON ENTRE LES RÉSULTATS DES RECHERCHES CLINIQUES ET CEUX DES RECHERCHES BIOLOGIQUES :

Si nous comparons le nombre et les caractères des diabètes accompagnés de signes cliniques d'insuffisance hépatique avec ceux dont une épreuve fonctionnelle au moins s'est révélée perturbée, nous constatons des différences notables :

1° *différence de fréquence :* puisque l'insuffisance hépatique « *clinique* » a été retrouvée 43 fois sur 400 diabètes, soit dans 10,7 % des cas, alors que l'insuffisance hépatique « *biologique* » a été décelée 54 fois sur 100, soit dans 54 % des cas.

2° *différence de types de diabète :* puisque les diabètes avec signes *cliniques* d'insuffisance hépatique sont en majorité des *diabètes peu graves*, sans acétonurie et avec un bon équilibre glycémique, alors qu'au contraire, les diabètes avec signes *biologiques* d'insuffisance hépatique sont, pour la plupart, des diabètes *acidosiques et en mauvais équilibre* glycémique.

Comment expliquer cette opposition ?

La différence de fréquence peut s'expliquer par le fait que les épreuves fonctionnelles sont plus sensibles que la clinique et décèlent des insuffisances hépatiques passées inaperçues à l'examen clinique.

La différence de types de diabète semble indiquer que la présence d'acidose et d'hyperglycémie perturbe les résultats des épreuves fonctionnelles. Cette perturbation résulte-t-elle d'un simple mécanisme humoral et s'agit-il en quelque sorte d'un artefact ou bien révèle-t-elle une altération hépatique réelle consécutive à l'acidose et à l'hyperglycémie ?

Rappelons que c'est électivement dans les diabètes sévères acidosiques et mal équilibrés que l'on a décrit des dégénérescences graisseuses du foie.

Remarquons que nous avons relevé *six cas* (*soit* 6 %) de diabètes sans dénutrition et bien équilibrés chez lesquels les *épreuves fonctionnelles* étaient néanmoins perturbées. Si nous cherchons le nombre de diabétiques non acétonuriques et bien équilibrés qui présentent *cliniquement* des signes d'insuffisance hépatique, (en faisant abstraction des 21 colo-vésiculaires qui ne sont pas à proprement parler des hépatiques) nous en trouvons vingt-six sur quatre-cents soit un pourcentage *de* 7,5 %.

Donc, en comparant les proportions respectives d'insuffisances hépatiques cliniques et biologiques chez les diabètes bien équilibrés on retrouve des chiffres du même ordre. *L'opposition entre les résultats de la clinique et ceux du laboratoire est donc plus apparente que réelle.* Nous pensons que c'est parmi ces six ou sept diabètes qu'il faut rechercher les « diabètes hépatiques ». Il est très probable que chez plusieurs de ces six ou sept malades le diabète et les troubles hépatiques sont totalement indépendants l'un de l'autre de sorte que le nombre de véritables « diabètes hépatiques » c'est-à-dire de diabètes secondaires à une insuffisance hépatique paraît très restreint, en admettant même qu'il existe.

II. — *Le diabète hépatique et le foie des diabétiques :*

Par rapport à la rareté du diabète hépatique, on est frappé de la grande proportion (54 %) de perturbations des épreuves fonctionnelles du foie chez les diabétiques pris dans leur ensemble.

Comme nous l'avons dit, il est possible que ces épreuves soient perturbées par les altérations humorales sans participation hépatique, mais nous pensons aussi qu'une bonne partie de ces résultats positifs relèvent d'altérations hépatiques secondaires au diabète. Si le « diabète hépatique » nous semble rare, par contre les altérations fonctionnelles du foie *dans* le diabète et surtout dans le diabète grave nous paraissent fréquentes. Elles méritent d'être rapprochées des lésions anatomiques du foie des diabétiques consistant surtout en surcharges graisseuses dont nous avons déjà parlé dans la première partie de ce travail.

Il est intéressant de *mettre en parallèle ces notions anatomo-pathologiques et nos résultats biologiques :*

1° Il existe *une concordance* entre les types de diabète qui sont compliqués de dégénérescence graisseuse du foie et ceux chez lesquels les épreuves fonctionnelles sont perturbées : dans les deux cas il s'agit de diabètes acidosiques, mal équilibrés, dont l'hyperglycémie est très imparfaitement réduite.

2° Par contre, il existe *une différence* de fréquences entre les altérations anatomiques (seulement 2 cas sur 36 pour Lépine, 5,75 cas sur cent pour Boulin) et les altérations biologiques (54 %). On peut expliquer cette différence de fréquence par le fait que les lésions anatomiques sont décelées seulement quand elles sont très importantes et s'accompagnent d'hépatomégalie tandis que les épreuves fonctionnelles sont un moyen beaucoup plus sensible pour déceler une atteinte du foie. S'il est vrai que l'acidose et l'hyperglycémie altèrent le foie, il existe probablement un degré ou un stade initiaux où la souffrance de la cellule hépatique se traduit seulement par un déficit fonctionnel.

3° Il existe aussi une *différence* d'âge.

Les hépatites de surcharge diabétiques s'observent surtout dans les diabètes infantiles ou juvéniles.

Or, parmi nos 54 diabétiques insuffisants hépatiques nous en relevons seulement 8 âgés de moins de trente ans, alors que nous en trouvons 33 âgés de trente à soixante ans et 13 qui ont plus de soixante ans.

Ceci nous amène *à nous demander si la jeunesse des diabétiques qui souffrent d'hépatites de surcharge n'est pas due au fait que le diabète juvénile est plus facilement acidosique et plus difficilement équilibré que tout autre.*

Une autre explication est possible : l'infiltration graisseuse du foie résulte habituellement d'une carence relative en facteurs lipotropes représentés surtout par les acides aminés soufrés méthionine, cystine, choline. *Le diabète* par un mécanisme humoral encore ignoré *pourrait créer un défaut d'utilisation de ces acides aminés* provoquant ainsi une carence fonctionnelle de ces facteurs lipotropes, carence génératrice de lésions hépatiques. Cette carence relative et son retentissement hépatique seraient particulièrement accusés chez l'enfant parce que ces acides aminés sont utilisés pour la croissance et que les besoins de l'organisme infantile sont donc plus forts que ceux de l'adulte sous ce rapport.

Il nous semble exister une autre cause de troubles hépatiques, celle-ci particulière à l'adulte et surtout à l'organisme qui a derrière lui de longues années de diabète : c'est *l'atteinte vasculaire.* Les vieux diabétiques ont pratiquement tous des artérites: artérites des membres inférieurs, de la rétine, des coronaires, de l'encéphale. Il serait surprenant que cette artériose respecte le territoire hépatique.

Il ne nous appartient pas de développer davantage cet aspect de la question, aspect qui sort un peu de notre sujet et que nous avons été amenés à envisager seulement pour expliquer nos résultats.

Dans la mesure où il est permis d'affirmer, dans le domaine dangereux des interprétations, nous pensons avoir montré que, si le diabète hépatique existe, il est difficile de prouver son existence et que, de toutes manières, il ne peut être qu'exceptionnel.

Au contraire, l'association de diabète et de perturbation des fonctions hépatiques nous semble fréquente, plus fréquente que ne le laisseraient supposer les données anatomo-pathologiques.

Ces altérations hépatiques sont un danger en elles-mêmes et exercent probablement une action aggravante sur l'état diabétique. La conséquence pratique qui en découle est qu'on doit prêter une attention spéciale au fonctionnement du foie chez les diabétiques. Ceci s'impose d'autant plus que les notions physio-pathologiques concernant l'hépatologie ont mis dans nos mains depuis quelques années un armement thérapeutique plus efficace.

CONCLUSIONS

A la question, posée depuis Claude BERNARD et si controversée depuis, de savoir s'il existe ou non un diabète d'origine hépatique, nous avons essayé d'apporter une contribution en recherchant l'existence d'une insuffisance hépatique chez les diabétiques.

Nous avons étudié à ce point de vue :

a) *cliniquement* quatre-cents diabétiques de tous âges, dont l'affection était plus ou moins ancienne et de gravité d'ailleurs très variable ;

b) *biologiquement*, cent diabétiques eux aussi très divers.

Ni les observations cliniques, ni les épreuves biologiques ne nous ont permis de confirmer l'existence d'un vrai diabète hépatique, mais il nous a paru qu'on ne pouvait éliminer chez les diabétiques l'intervention d'un trouble électif de la fonction glycorégulatrice du foie.

Par contre, les altérations hépatiques secondaires au diabète nous ont paru fréquentes ; cette notion entraîne d'importantes conséquences pratiques que la thérapeutique aurait tort de négliger.

Le Président de la Thèse : Jean TAPIE.

VU : *Le Doyen :* LEFEBVRE.

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 23 juin 1949.
Le Recteur,
Président du Conseil d'Université,
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

(Nous nous contenterons de citer ici les ouvrages et les publications qui sont en rapport avec notre sujet).

1. — Allen. — J.A.M.A. 63-939-1914.
2. — Allen F.N., Bowie D.J., Macleod J.J., Robinson W. L. — Behavour of depancreatized dogs kept alive with insulin. *Brit. Journ. Exper. Path.* 5-75-1924.
3. — Bastenie, Kowaleswski et Rutman. — Acta gastro-enterologica belgica, 11-7-333-424.
4. — Bugnard et Soula. — Le stockage lacunaire du glucose. *L'Europe médicale.*
5. — Caroli et Etève. — *Semaine des hôpitaux,* 26-850-1948.
6. — Darnaud Ch. et Ferret P. — Données actuelles sur l'exploration fonctionnelle du foie. *Toulouse Médical* 49-10, p. 679-90.
7. — De Duve Ch. — Glucose, insuline et diabète. *Bruxelles* 1948.
8. — Diamond. — *Am. Jr. Med. Sci.,* 1928, clxxvi 321.
9. — Fauvert D. — Le cholestérol estérifié, test d'insuffisance cellulaire du foie. *Thèse Paris,* 1942.
   — *Revue du foie,* mars-avril 1943, 2-2-103.
10. — Fauvert R. — La valeur des méthodes biologiques modernes dans le diagnostic des ictères par rétention. — Rapport aux journées de gasto-entérologie de langue française. *Paris,* 11 octobre 1947.
11. — Green, Hotz and Leahy. — Clinical value of determination of cholesterol esters of blood in hepatic disease. *Arch. of. int. med.,* vol. 65, 1940.
12. — Himsworth H.P. the Lancet. — January 18th 1936, p. 127.
13. — Himsworth H.P. et Glynn L.E. — Massive hepatic necrosis and hepatie fibrosis. *Clin. Science* 5-94-1944.
14. — Jacobs et Cowell. — *Am. Jr. Physiol.* 116-194-1936.
15. — Lamotte M. et Lamotte-Barillon. — Les gros foies des diabétiques. *Sem. Hôp. Paris,* 25-22-939.
16. — Lapierre. — *Thèse Paris,* 1879.
17. — Lawrence R.D. — Lancet 1946, XX 724.
18. — Lawrence Meyer E. — *Arch. of. intern. Med.* vol. 47-1931.
19. — Mac Kay et Drury. — *Amer. Jr. Physiol.* 1941-132-661.

20. — Mac Lagan. — Nature 154-670 (1944), *Brit. J. Exp. Pathé* 25-234 (1941) ; *Brit. Med. J.* 363 (1944).
21. — Mann F.G. — Le rôle du foie dans la régulation de la concentration en glucose du sang. *L'Europe médicale*, 3me année.
22. — Marble, White, Bogan, Smith. — *Arch. Int. Med.* 1938, LXII 740.
23. — Martin P. — *Thèse Lille*, 1939.
24. — Mauriac. — Hépatomégalie de l'enfance avec troubles de la croissance et du métabolisme glucidique. *Paris. Méd.* 2-525-1934.
25. — Mauriac. — *Sem. Hôp. Paris* 24-35, p. 1133-1135.
26. — Mauriac. — Servantie et Baron. *Presse méd.* 1941-16-185.
27. — Oliver Pascual E., Galan J. et Oliver A. — *Rev. esp. de las enf. del ap. dig. y de la nutrition*, p. 136-169.
28. — Paget M. et Servantie L. — Le diagnostic biologique des ictères par les méthodes nouvelles. *Docum. du biol. prat.* n° 2, mai-décembre 47.
29. — Rabinovitch. . . *Brit. Jr. Exper. Path.* 1936 XVII 249.
30. — Sendrail M. et Bazex. — L'insuffisance lipocaïque du pancréas, sa traduction clinique. *Paris Médical* 2-245-1944.
31. — Seymons J., Gray. — *Annals of internal medecine*. Janvier 1946, vol. 24, n° 1.
32. — Soskin. — Le foie et le métabolisme hydrocarboné. Endocrinology. Février 1940, vol. 26, n° 2.
33. — Soskin et Lévine. — Au sujet du mode d'action de l'insuline. *Am. J. of Physiol. Baltimore*, vol. 129, n° 3, juin 1940.
34. — Soskin. — Le sucre sanguin, son origine, sa régulation et son utilisation. *Physiological reviews*. Janvier 1941, vol. 1, p. 140.
35. — Stetten et Boxer. — *J. Biol. Chem.* 155-231.
— Ibid. 1944 b., 156-27.
36. — Tuerkischer-Wertheimer. — *J. Physiol.* 1942-100-385.
37. — Valdiguié P. — Contribution à l'étude du métabolisme des corps cétoniques. *Thèse Toulouse*, 1934.
38. — Van Slyke, Dole, Emerson, Hamilton et Archibald. — Cooper sulfate method for measuring specific gravities of whole blood and plasma. *Ne-York-Josiah Macy Jr.* Found 1945.

Imprimerie JULIA, 2, Rue Temponières, TOULOUSE.